

RAQUEL FILIPA GONÇALVES DA SILVA

**ESTUDO DE VINTE CASOS DE
HIPERADRENOCORTICISMO NO CÃO**

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-orientador: Dra. Odete Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2013

RAQUEL FILIPA GONÇALVES DA SILVA

**ESTUDO DE VINTE CASOS DE
HIPERADRENOCORTICISMO NO CÃO**

**Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre
em Medicina Veterinária, no curso de Mestrado integrado
em Medicina Veterinária, conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-orientador: Dra. Odete Almeida

Responsável externo: Doutor Luiz Henrique Machado

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2013

Agradecimentos

Ao meu orientador de estágio Doutor Pedro Faísca e à minha co-orientadora de estágio Dra. Odete de Almeida pelo conhecimento transmitido, paciência, disponibilidade e pela ajuda incondicional na realização desta dissertação.

Ao meu responsável externo Professor Doutor Luiz Henrique e à equipa de médicos veterinários do Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP, nomeadamente ao Dr. Alan Calahani, Dra. Ana Rita Pereira, Dra. Mariana Zorzella, Dr. Mateus Freitas, Dr. Daniel Diola, Dr. Denis Carvalho, Dra. Fernanda Chicharo e Dra. Vanesa Kutz, pela disponibilidade na orientação clínica, transmissão de conhecimentos e acima de tudo pela amizade e apoio incondicional que demonstraram ao longo dos seis meses de estágio.

Aos meus colegas de curso e amigos, pelo apoio, companheirismo, entreaajuda e amizade.

Aos meus pais e irmã, pelo amor, amizade, paciência, apoio, dedicação e compreensão que dedicaram em todas as etapas da minha vida e por terem proporcionado as condições para a realização deste curso.

A todos os animais envolvidos directa ou indirectamente na realização deste trabalho.

Resumo

O hiperadrenocorticismo canino consiste no conjunto de alterações físicas e bioquímicas resultantes da exposição prolongada e inapropriada, do organismo, a elevadas concentrações de cortisol.

Esta dissertação teve como principal objectivo o estudo de vinte casos de hiperadrenocorticismo no cão, com base na recolha e interpretação de dados clínicos, laboratoriais e de imagem, efectuados durante o período de dois anos, entre Março de 2010 e Março de 2012, no Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP em Botucatu.

Constatou-se que a maioria das características individuais (idade, peso, raça e sexo), sinais clínicos e alterações laboratoriais (hemograma, bioquímicas sanguíneas e urianálise) comuns desta doença estavam presentes. Os cães do nosso estudo eram na sua maioria geriátricos, de raça miniatura como o caniche, com peso inferior a 20 Kg e do sexo feminino; estes apresentavam habituais sinais clínicos como poliúria, polidipsia, distensão abdominal, polifagia, fraqueza muscular, alterações respiratórias, cutâneas e neurológicas, e habituais alterações laboratoriais como trombocitose, linfopenia, eosinopenia, neutrofilia, aumento da fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase, colesterol e triglicéridos. Alguns destes cães apresentaram ainda três das complicações mais comuns do hiperadrenocorticismo como hipertensão arterial, infecção do tracto urinário inferior e diabetes *mellitus*. Para chegar ao diagnóstico final realizou-se o teste de supressão de dexametasona a baixas doses em associação com a avaliação das glândulas adrenais através de ecografia, o qual nos permitiu obter a nossa amostra final, os vinte cães com hiperadrenocorticismo.

Este estudo contribuiu para aprofundar o conhecimento relativamente às alterações clínicas, laboratoriais e de imagem presentes nos cães com hiperadrenocorticismo e demonstrou que a informação daí retirada é fundamental para chegar ao seu diagnóstico.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo, cão, cortisol, diagnóstico, exploração clínica, exames complementares.

Abstract

Canine hyperadrenocorticism can be defined as the physical and biochemical changes that result from prolonged exposure to inappropriately high concentrations of cortisol on organism.

The thesis that follows had as main objective study twenty cases of hyperadrenocorticism in the dog, based on the collection and interpretation of clinical data, laboratory and imaging, performed during the two-year period between March 2010 and March 2012, in Veterinary Hospital FMVZ / UNESP Botucatu.

It was found that most individual characteristics (age, weight, race and sex), clinical signs and laboratory findings (haematology, biochemistry profile and urinalysis) common in this disease were present. The dogs in our study were mostly geriatric, miniature breed like poodle, weighing less than 20 kg and females, which presented the usual clinical signs such as polyuria, polydipsia, abdominal enlargement, polyphagia, muscle weakness, respiratory, neurological and skin disorders and usual laboratory abnormalities such as thrombocytosis, lymphopenia, eosinopaenia, neutrophilia, increased alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, cholesterol and triglycerides. Some of these dogs still had three of the most common complications of hyperadrenocorticism as hypertension, urinary tract infection and diabetes *mellitus*. To reach the final diagnosis was realized low dose dexamethasone screening test in combination with the evaluation of the adrenal glands by ultrasonography, which allowed us to obtain our final sample, the twenty dogs with hyperadrenocorticism.

This study contributed to deepen knowledge in relation changes to clinical, laboratory and imaging present in dogs with hyperadrenocorticism and demonstrated that withdrawal information is essential to arrive at diagnosis.

Key-words: Hyperadrenocorticism, dog, cortisol, diagnosis, clinical exploration, complementary exams.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

a.a - Aminoácidos

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

ALT - Alanina aminotransferase

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina

DM - Diabetes *mellitus*

Eixo H-H-A - Eixo hipotálamo – hipófise – adrenal

FAS - Fosfatase alcalina sérica

FMVZ - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

HAC - Hiperadrenocorticismo

HAC-AD - Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

HAC-HD - Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

HAC-I - Hiperadrenocorticismo iatrogénico

IFAE - Isoenzima da fosfatase alcalina esteróide-dependente

ITUI - Infecção do tracto urinário inferior

IV - Intravenosa

mg/dl - Miligrama por decilitro

mg/kg- Miligrama por quilo

nmol/l - Nanomole por litro

Pd - Polidipsia

Pmol/l - Picromol por litro

PO - *Per os*

Pu - Poliúria

RCCU - Rácio Cortisol-Creatinina Urinário

Raio -X - Radiografia

TE-ACTH - Teste de supressão com ACTH

TSDAD - Teste de supressão de dexametasona a altas doses

TSDBD - Teste de supressão de dexametasona a baixas doses

T3 - Tri-iodo-Tironina

T4 - Tiroxina

UI/L - Unidades internacionais / Litro

UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

µg/dl - Micrograma por decilitro

µg/kg - Micrograma por quilo

µmol/l - Micromol por litro

> Maior

< Menor

= Igual

% Percentagem

Índice geral

1. Introdução	12
1.1. Fisiologia	12
1.1.1. Glândulas adrenais	12
1.1.2. Esteróides – Síntese	13
1.1.3. Glucocorticóides – Função	14
1.1.4. Regulação do mecanismo de acção dos glucocorticóides	15
1.2. Fisiopatologia	16
1.2.1. Hiperadrenocorticismo espontâneo	16
1.2.2. Hiperadrenocorticismo iatrogénico	17
1.3. Epidemiologia	17
1.4. Diagnóstico	17
1.4.1. Anamnese	17
1.4.2. Sinais clínicos	18
1.4.2.1. Poliúria/Polidipsia	18
1.4.2.2. Polifagia	18
1.4.2.3. Distensão abdominal	18
1.4.2.4. Alterações músculo-esqueléticas	19
1.4.2.5. Manifestações clínicas dermatológicas	19
1.4.2.6. Sinais Clínicos do Aparelho Respiratório	22
1.4.3. Alterações laboratoriais	22
1.4.3.1. Hemograma	22
1.4.3.2. Bioquímica sérica	23
1.4.3.3. Análise de urina tipo II	24
1.4.3.4. Ionograma	24
1.4.4. Diagnóstico por imagem	24
1.4.4.1. Exame radiográfico (Raio-X)	24

1.4.4.2. Ecografia.....	25
1.4.4.3. Tomografia axial computadorizada e ressonância magnética	27
1.4.5. Testes de função endócrina	27
1.4.5.1. Testes de confirmação de diagnóstico de hiperadrenocorticismo.....	28
1.4.5.2. Testes de determinação etiológica de hiperadrenocorticismo	31
1.5. Tratamento	31
1.6. Complicações do hiperadrenocorticismo	32
1.7. Objectivos	35
2. Material e métodos	36
3. Resultados	38
3.1. Caracterização da amostra.....	38
3.2. Perfil clínico	38
3.3. Perfil laboratorial	39
3.4. Diagnóstico por imagem	43
3.5. Complicações secundárias	43
4. Discussão	45
5. Conclusão	50
6. Bibliografia	51

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama esquemático da anatomia microscópica das glândulas adrenais, apresentando as diferentes camadas e as hormonas por elas produzidas (adaptado de Herrtage, 2004).....	13
Figura 2. Esquema representativo da síntese dos esteróides adrenocorticais (adaptado de Cook, 2008).....	14
Figura 3. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A (adaptado de Romão <i>et al.</i> , 2011).	15
Figura 4. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A nos cães com HAC-HD (esquerda) e nos cães HAC-AD (direita) (adaptado de Romão <i>et al.</i> , 2011).	16
Figura 5. Animal com HAC apresentando distensão abdominal, fraqueza e atrofia muscular (cortesia FMVZ-UNESP).....	18
Figura 6. Animal com HAC apresentando alopecia simétrica bilateral e rarefacção pilosa (cortesia FMVZ-UNESP).....	19
Figura 7. Animal com HAC apresentando pele fina, telangiectasia e equimoses (cortesia FMVZ-UNESP).	20
Figura 8. Animal com HAC apresentando hiperpigmentação cutânea, alopecia e rarefacção pilosa (cortesia FMVZ-UNESP).	21
Figura 9. Animal com HAC apresentando calcinose cutânea e telangiectasia (cortesia FMVZ-UNESP).....	21
Figura 10. Radiografia abdominal de um cão com HAC. Os sinais radiográficos incluem hepatomegalia e distensão abdominal (esquerda) e tumor adrenal calcificado (direita) (adaptado de Ramsey & Ristic, 2007).....	25
Figura 11. Exemplo de imagem ecográfica de uma glândula adrenal aumentada de diâmetro num cão com HAC-HD (esquerda) e de uma massa na glândula adrenal esquerda num cão com HAC-AD (direita) (adaptado de Nelson & Couto, 2009).	26
Figura 12. Exemplo de imagem de RM num cão com adenoma hipofisário (seta) (adaptado de Nelson & Couto, 2006).....	27
Figura 13. TSDBD. A concentração de cortisol 8 horas após administração da dexametasona < 35 nmol/L é indicativo de um cão saudável enquanto valores >35 nmol/L indicam-nos presença de HAC. Se a concentração cortisol for >35 nmol/litro com supressão menor que 50% do valor basal às 4 horas o diagnóstico é orientado para HAC-HD (adaptado de Ramsey & Ristic 2007).....	28

Figura 14. TE-ACTH. A concentração de cortisol pós-ACTH <550 nmol/L é indicativo de um cão saudável enquanto valores >550 nmol/L indica-nos presença de HAC. A ausência de resposta sugere hipoadrenocorticismo, HAC-I ou ACTH não administrado (adaptado de Ramsey & Ristic 2007).	29
Figura 15. Distribuição dos sinais clínicos da população em estudo.	39
Figura 16. Valores hematológicos obtidos na população em estudo.	40
Figura 17. Alterações dos parâmetros bioquímicos na população em estudo.	41
Figura 18. Alteração nos valores de urianálise na população em estudo.	42
Figura 19. Apresentação ultrassonográfica hepática e adrenal da população em estudo. ...	43
Figura 20. Distribuição da população em relação às complicações secundárias.	44

Índice de tabelas

Tabela 1. Distribuição da população relativamente à raça.	38
Tabela 2. Estatística descritiva dos valores obtidos no hemograma da população em estudo.	40
Tabela 3. Descrição estatística dos valores obtidos nas bioquímicas sanguíneas	41
Tabela 4. Valor do cortisol basal, 4 e 8 horas após realização do teste de supressão com baixa dose de dexametasona.	42

1. Introdução

O Hiperadrenocorticismo (HAC) é considerado uma das endocrinopatias mais comuns em cães sendo caracterizado pela exposição excessiva e inapropriada do organismo a glucocorticóides secretados pelas adrenais (Romão *et al.*, 2011).

O HAC pode ser espontâneo, que resulta do excesso de secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) nos casos de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (HAC-HD), ou do excesso de secreção de cortisol nos casos de hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC-AD). Pode ser ainda hiperadrenocorticismo iatrogénico (HAD-I) que resulta da administração exógena excessiva de glucocorticóides (Ramsey & Ristic, 2007; Herrtage, 2011).

1.1. Fisiologia

O sistema nervoso central juntamente com o eixo hipotalâmico-hipofisário e adrenais (H-H-A) são fundamentais para o equilíbrio do organismo, uma vez que induz a síntese e secreção de diversas hormonas esteróides, entre as quais, o cortisol (Cunningham, 2004).

1.1.1. Glândulas adrenais

As adrenais são duas glândulas endócrinas que se localizam crânio-medialmente ao rim correspondente, ao nível da porção dorsal do abdómen, na região toracolombar e são compostas por duas partes distintas, o córtex e a medula (Getty, 2000).

Nos mamíferos, o córtex adrenal desenvolve-se a partir de epitélio celómico mesodérmico e é constituído por três zonas: a *zona glomerulosa*, a *zona fasciculata* e a *zona reticularis* (fig.1). Neste local são produzidos dois tipos principais de esteróides: os mineralocorticóides e os glucocorticóides. Além destes, são secretadas pequenas quantidades de hormonas sexuais, sobretudo hormonas androgénicas (McDonald's, 2003).

Os mineralocorticóides, produzidos na *zona glomerulosa*, desempenham um papel importante no controlo do equilíbrio hidroelectrolítico e, consequentemente, no controlo da pressão arterial. É a única camada que possui as enzimas necessárias para a desidrogenação de 18-desoxicorticosterona, permitindo a síntese de mineralocorticóides, sendo o principal a aldosterona. A síntese de aldosterona é controlada principalmente pelo sistema renina-angiotensina e pelas concentrações séricas de potássio. Nesta zona não ocorre a síntese de cortisol nem hormonas sexuais devido à deficiência da enzima 17-alfa-hidroxilase (Romão *et al.*, 2011).

Os glucocorticóides produzidos na *zona fasciculata* e na *zona reticularis*, desempenham um papel importante no controlo do metabolismo, directa ou indirectamente,

através da interacção com outras hormonas. O principal glucocorticóide é o cortisol. Ambas as zonas possuem a enzima 17α -hidroxilase, permitindo sintetizar 17α -hidroxipregnenolona e 17α -hidroxiprogesterona, que são os componentes precursores do cortisol e androgéneos (Bromel *et al.*, 2010; Romão *et al.*, 2011).

Os glucocorticóides intervêm no metabolismo da maior parte dos tecidos do organismo e conferem capacidade de adaptação a perturbações hemodinâmicas e metabólicas bem como a alterações do ambiente externo (Alenza, 2011).

Na medula adrenal são secretadas catecolaminas, principalmente a adrenalina (ou epinefrina) e noroadrenalina (ou noroepinefrina), em resposta à estimulação simpática (McDonald's 2003; Cunningham, 2004).

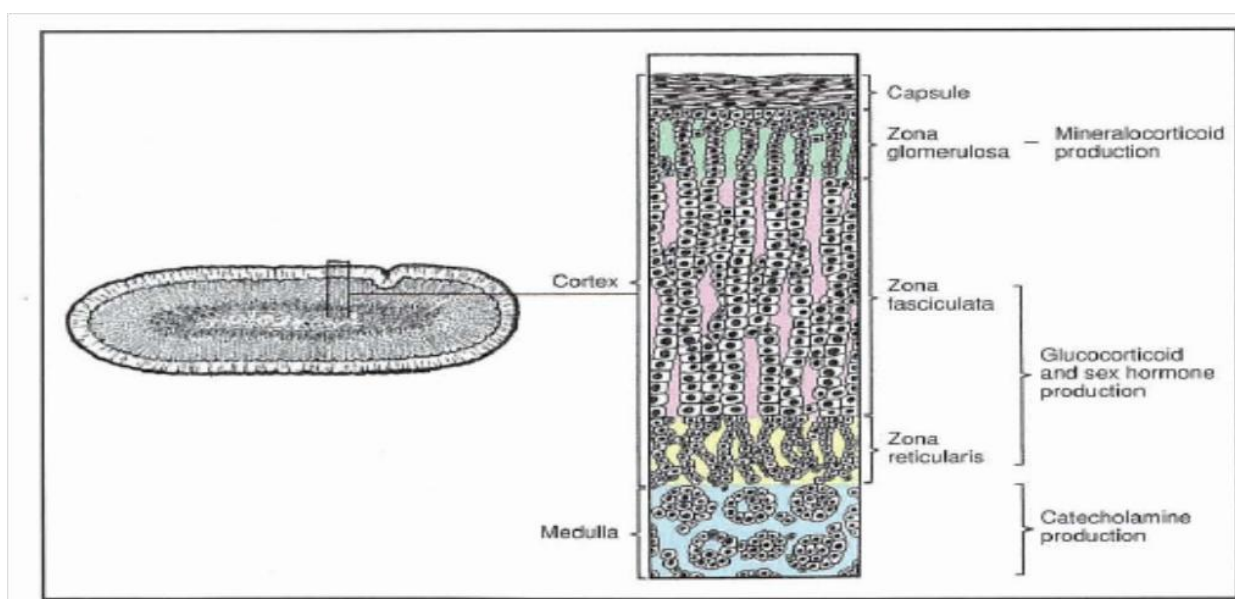


Figura 1. Diagrama esquemático da anatomia microscópica das glândulas adrenais, apresentando as diferentes camadas e as hormonas por elas produzidas (adaptado de Herrtage, 2004).

1.1.2. Esteróides – Síntese

A síntese das hormonas adrenais envolve as vias clássicas para a biossíntese dos esteróides, sendo o colesterol o principal precursor (Romão *et al.*, 2011)

As enzimas envolvidas pertencem à família das citocromo P-450 oxigenases, encontrando-se envolvidas em todas as reacções enzimáticas até à produção do cortisol (Cunningham, 2004).

A primeira fase da síntese dos glucocorticóides e dos restantes esteróides ocorre no interior da mitocôndria e consiste na clivagem enzimática do colesterol num esteróide de 21 átomos de carbono, a pregnenolona, que é um precursor comum a todos os esteróides. Esta fase é seguida de uma série de etapas enzimáticas que pode seguir diferentes vias esteroidogénicas para dar origem aos diferentes esteróides (fig.2). Nas células das zonas

fasciculata e *reticularis*, a pregnenolona sofre uma acção de hidroxilação pela 17 α -hidroxilase (P45017 α), dando origem à 17 α -hidroxipregnenolona, precursor comum aos glucocorticóides e aos androgéneos adrenais (Romão *et al.*, 2011).

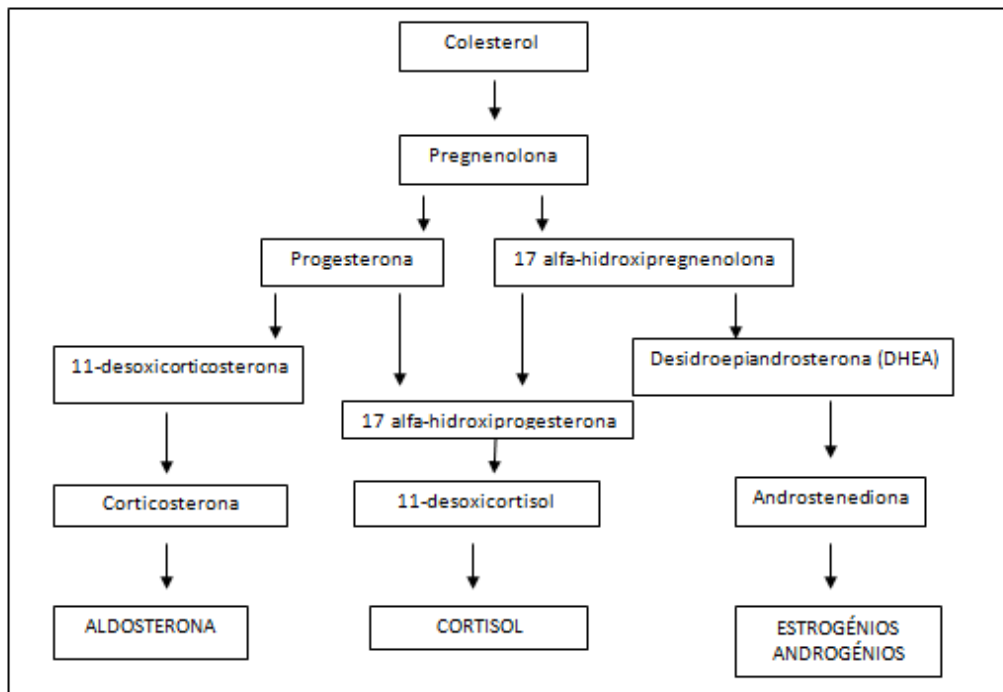


Figura 2. Esquema representativo da síntese dos esteróides adrenocorticais (adaptado de Cook, 2008).

1.1.3. Glucocorticóides – Função

Os glucocorticóides estimulam a gluconeogénese no fígado, ou seja, a formação de hidratos de carbono a partir das proteínas. Para além de estimularem o aumento de todas as enzimas gluconeogénicas necessárias para conversão de aminoácidos (a.a) a glicose ao nível das células hepáticas também causam a mobilização de a.a a partir de tecidos extra-hepáticos, principalmente a nível muscular (Guyton & Hall, 2011; McDonald's, 2003). Os glucocorticóides causam ainda uma diminuição moderada da taxa de utilização da glucose por todas as células do organismo, uma vez que promove resistência à insulina, o que leva a uma diminuição da captura e do metabolismo da glucose pelos tecidos (Cunningham, 2004; Herrtage, 2004).

Quanto ao seu efeito sobre o metabolismo das gorduras, o cortisol promove a lipólise potenciando a acção das hormonas activadoras da lipase. Promove, também, a mobilização de ácidos gordos dos tecidos adiposos, aumentando a sua concentração no plasma e, conseqüentemente, aumentando a sua utilização para a produção de energia (McDonald's, 2003).

Além da interferência no metabolismo intermediário dos referidos compostos também actua sobre a resposta inflamatória e imunológica. Bloqueia a resposta inflamatória primária, diminuindo a hiperemia, a resposta celular, a exsudação, a desmarginalização de neutrófilos e macrófagos, a formação de fibroblastos e ainda a libertação de histamina (Guyton & Hall, 2011; Cunningham, 2004).

Os glucocorticóides têm ainda um efeito anti-alérgico. Nos casos de hipersensibilidade, inibem a desgranulação mastocitária, a descarboxilação de histidina e impedem a produção de prostaglandinas (Cunningham, 2004).

1.1.4. Regulação do mecanismo de acção dos glucocorticóides

A taxa de secreção de cada hormona é controlada por um sistema de auto-controlo. A libertação de secreção do cortisol é iniciada pela excitação do hipotálamo por diferentes tipos de stress de modo a manter o metabolismo interno em homeostase. O cortisol, por sua vez, quando em excesso, tem efeito de *feedback* negativo directo sobre o hipotálamo, para diminuir a formação e a libertação da hormona corticotrofina (CRH), e, sobre a hipófise anterior, para diminuir a formação da ACTH (fig.3). A diminuição da síntese destas duas hormonas leva a uma diminuição da estimulação das adrenais na produção de cortisol, no sentido de manter, ao máximo possível, a sua concentração dentro dos valores normais (Cunningham, 2004).

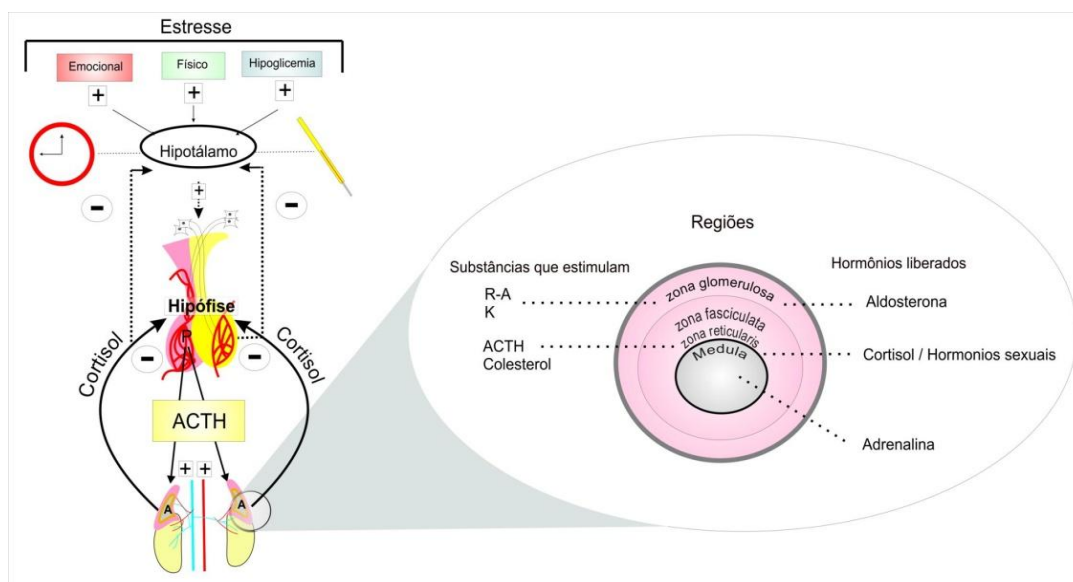


Figura 3. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A (adaptado de Romão *et al.*, 2011).

1.2. Fisiopatologia

1.2.1. Hiperadrenocorticismo espontâneo

O HAC-HD é a causa mais comum de HAC espontâneo, sendo responsável por aproximadamente 80 a 85% dos casos. O adenoma hipofisário produtor de ACTH é responsável pela maioria dos casos de HAC-HD mas outro tipo de tumores secretores de ACTH podem estar presentes. Uma pequena percentagem dos casos, pode ainda ser, devido a hiperplasia da hipófise (Ramsey & Ristic, 2007; Kooistra & Galac, 2010; Herrtage, 2011). Este tipo de HAC decorre como consequência da secreção excessiva e crônica de cortisol em resposta à libertação inadequada de ACTH (fig.4) (Ramsey & Ristic, 2007).

A causa menos comum de HAC espontâneo em cães, que ocorre em cerca de 15 a 20 % dos casos, resulta da produção excessiva de cortisol secundário à presença de um tumor adrenal, que é na grande maioria adenoma ou adenocarcinoma adrenal (Ramsey & Ristic, 2007; Herrtage, 2011). Nestes casos a produção excessiva de cortisol suprime a libertação de CRH e as concentrações plasmáticas de ACTH circulante, que levam à atrofia cortical da adrenal não comprometida e à atrofia de todas as células normais da adrenal comprometida (fig.4). Essa atrofia cria assimetria no tamanho das glândulas adrenais, que pode ser identificada pela ecografia abdominal (Herrtage, 2011).

Os tumores adrenocorticais bilaterais ou hiperplasia (macro)nodular também podem ocorrer em cães mas é raro (Nelson & Couto, 2009; Kooistra & Galac, 2010).

Excepcionalmente, podemos ainda observar a coexistência de tumor na adrenal e na hipófise, havendo concomitante HAC-HD e HAC-AD (Feldman & Ettinger, 2010).

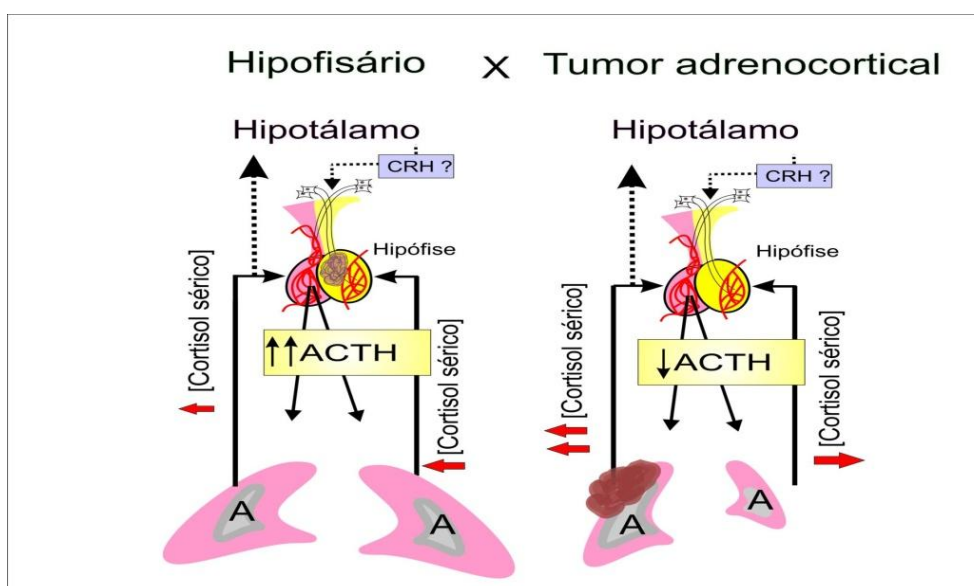


Figura 4. Esquema representativo do mecanismo do eixo H-H-A nos cães com HAC-HD (esquerda) e nos cães HAC-AD (direita) (adaptado de Romão *et al.*, 2011).

1.2.2. Hiperadrenocorticismo iatrogénico

O HAC exógeno ocorre principalmente devido a administração excessiva e prolongada de glucocorticóides para tratar inúmeras doenças alérgicas, autoimunes, inflamatórias e tumorais. Como o eixo H-H-A está normal, a administração excessiva e prolongada de glucocorticóides suprime as concentrações plasmáticas circulantes de ACTH, causando atrofia adrenocortical bilateral. Os efeitos variam de animal para animal devido às diferentes sensibilidades individuais ao cortisol e pode levar semanas a meses a desenvolver-se dependendo da dose, da duração e da farmacocinética do glucocorticóide administrado (Koistra & Galac, 2010).

1.3. Epidemiologia

Qualquer cão pode desenvolver HAC, apesar de existirem raças predispostas como Caniche, Teckel, Terriers (Yorkshire terrier, Jack Russell terrier), Pastor Alemão, Beagle, Retriever do Labrador e Boxer (Herrtage, 2011; Romão *et al.*, 2011).

O HAC-HD desenvolve-se com maior frequência em raças de tamanho pequeno, com peso inferior a 20 kg; pelo contrário, o HAC-AD afecta principalmente raças de grande porte, com peso superior a 20 kg (Ramsey & Ristic, 2007; Alenza, 2011).

Esta doença afecta principalmente cães adultos e geriátricos embora já tenha sido descrito em cães jovens (Ramsey & Ristic, 2007). Os cães com HAC-AD tendem a ser ligeiramente mais idosos, com idade média entre 11 e 12 anos enquanto os cães com HAC-HD apresentam idade média entre os 7 e 9 anos (Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

De acordo com a maioria dos autores não existe predisposição sexual, embora alguns estudos concluam que as fêmeas têm maior predisposição para desenvolver a doença, em particular o HAC-AD (Ramsey & Ristic, 2007; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

1.4. Diagnóstico

1.4.1. Anamnese

Os animais com a doença costumam desenvolver uma clássica combinação de sinais clínicos associados com o aumento das concentrações de glucocorticóides (Teshima *et al.*, 2008). A sintomatologia aparece de forma discreta, lenta e progressiva ao longo de meses ou mesmo anos. Estas alterações passam despercebidas à maioria dos proprietários que muitas vezes encaram-nas como consequência da idade (Ramsey & Ristic, 2007; Herrtage, 2011). O diagnóstico presuntivo pode ser estabelecido pela associação dos sinais clínicos, dos exames físico, laboratorial e de imagem, mas deve ser confirmado por testes de função endócrina (Bromel *et al.*, 2010; Alenza, 2011).

1.4.2. Sinais clínicos

1.4.2.1. Poliúria/Polidipsia

Cerca de 90% dos cães com HAC apresentam poliúria (Pu) e polidipsia (Pd); sinais clínicos como sede excessiva, noctúria, incontinência e micção inadequada são normalmente descritos pelos proprietários (Feldman, 2009; Alenza, 2011).

O mecanismo para a ocorrência da poliúria ainda não está totalmente esclarecido, contudo pensa-se que está relacionado com a inibição da secreção ou acção, por parte do cortisol, da hormona antidiurética (vasopressina) a nível dos túbulos contornados distais. A polidipsia ocorre secundariamente à poliúria (Kooistra & Galac, 2010; Herrtage, 2011).

1.4.2.2. Polifagia

A polifagia está presente em mais de 90% dos cães com HAC e ocorre pela diminuição da concentração de CRH e pelo efeito anti-insulínico do cortisol (Herrtage, 2004).

1.4.2.3. Distensão abdominal

Aproximadamente 80% dos cães com a doença desenvolvem distensão abdominal (fig.5) (Feldman & Ettinger, 2010).

Esta distensão deve-se principalmente ao aumento/redistribuição do tecido adiposo a nível abdominal, à depleção da massa muscular provocada pelo aumento do catabolismo proteico e à organomegalia, que é principalmente hepática (Herrtage, 2011).



Figura 5. Animal com HAC apresentando distensão abdominal, fraqueza e atrofia muscular (cortesia FMVZ-UNESP).

1.4.2.4. Alterações músculo-esqueléticas

A fraqueza, a atrofia muscular e a letargia (fig.5) têm sido descritas em 75 a 85% dos cães com HAC e são consequência do aumento dos glucocorticóides, que inibem a síntese proteica e, ao mesmo tempo, favorecem o catabolismo proteico (Alenza, 2011).

A letargia é provavelmente uma consequência da fraqueza e atrofia muscular (Herrtage, 2011).

1.4.2.5. Manifestações clínicas dermatológicas

As lesões cutâneas podem ser o único sinal clínico apresentado por cães com HAC. Assim, cães que apresentem somente lesões cutâneas típicas de HAC requerem um rastreio desta doença (Zur & White, 2011). As manifestações mais comuns são:

- Alopécia e rarefacção pilosa: a alopecia resulta da alteração das fases do ciclo de crescimento do pêlo uma vez que o cortisol tem efeito de encurtamento da anagénese, aumentando a fase de telogénese (Herrtage, 2004; Alenza, 2011). Desenvolve-se lenta e progressivamente e aparece principalmente ao nível dos flancos, períneo e abdómen de forma simétrica e bilateral. Nos casos em que ocorre crescimento folicular, os pêlos são finos, lanosos, secos e quebradiços (fig.6) (Scott *et al*, 2001; Frank, 2006; Herrtage, 2011).



Figura 6. Animal com HAC apresentando alopecia simétrica bilateral e rarefacção pilosa (cortesia FMVZ-UNESP).

- Pele fina e telangiectasia: os elevados níveis de cortisol inibem as mitoses celulares do tecido epidérmico, a multiplicação e migração dos fibroblastos e provocam atrofia do colagénio, levando ao aparecimento de uma pele fina e de elasticidade diminuída

em cães com HAC (fig.7). Esta pele fina juntamente com a distensão abdominal e com alteração dos vasos sanguíneos permite a visualização da vasculatura subcutânea (telangiectasia) (Scott *et al*, 2001; Frank, 2006; Herrtage, 2011).



Figura 7. Animal com HAC apresentando pele fina, telangiectasia e equimoses (cortesia FMVZ-UNESP).

- Piodermite, seborreia e demodicose: a pele fina, dificuldade de cicatrização e susceptibilidade a infecções cutâneas são alterações comuns em animais com HAC (Alenza, 2011).

A cicatrização das feridas torna-se extremamente lenta, provavelmente pela inibição da proliferação dos fibroblastos e da síntese do colagénio (Herrtage, 2004).

A piodermite é observada em mais de 55% de cães com HAC e ocorre como consequência da imunossupressão causada pela hipercortisolemia. Podem surgir piodermatites locais ou generalizadas, paniculites, fasciculites entre outras afecções dermatológicas secundárias ao hiperadrenocorticismismo. Esta imunossupressão também pode levar ao aparecimento de demodicose (Scott *et al.*, 2001; Alenza, 2011).

A seborreia é observada em cerca de 33% dos animais e ocorre secundariamente à atrofia das glândulas sebáceas por parte dos glucocorticóides (Feldman & Ettinger, 2010; Frank, 2006).

- Comedões: os comedões ocorrem como consequência de degenerescência folicular e localizam-se maioritariamente em torno dos mamilos. A sua presença predispõe ao desenvolvimento de foliculite bacteriana (Frank, 2006; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

- Hiperpigmentação: a hiperpigmentação surge em cerca de 30% dos cães com HAC. Histologicamente há aumento no número de melanócitos encontrados no estrato córneo, epiderme basal e derme (fig.8) (Scott *et al.*, 2001; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).



Figura 8. Animal com HAC apresentando hiperpigmentação cutânea, alopecia e rarefação pilosa (cortesia FMVZ-UNESP).

- Calcinose cutânea: a calcinose cutânea aparece com maior frequência no pescoço, axilas e região abdominal e inguinal ventral (fig.9). É uma lesão característica que ocorre em 30% dos cães com HAC e que está provavelmente relacionada com o rearranjo da estrutura molecular de proteínas, como o colagénio e a elastina, e na formação de uma matriz orgânica que atrai e liga o cálcio. Uma calcificação severa pode ocorrer também noutros tecidos como os pulmões, os músculos esqueléticos e o estômago (Feldman & Nelson, 2004; Herrtage, 2011).

A pele apresenta-se sob a forma nodular ou em placas firmes, sobrelevada, branca e seca rodeada por uma zona eritematosa (Herrtage, 2004; Frank, 2006; Alenza, 2011).

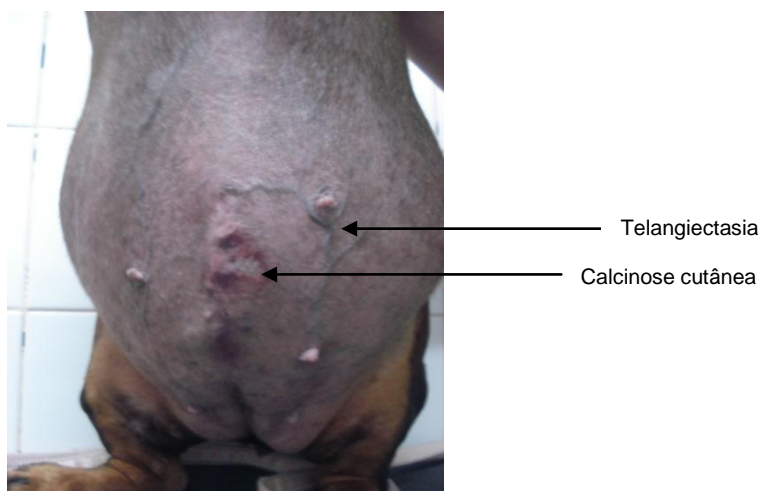


Figura 9. Animal com HAC apresentando calcinose cutânea e telangiectasia (cortesia FMVZ-UNESP).

- Equimoses: o catabolismo proteico causa atrofia do colagénio, levando ao aparecimento de hematomas secundários a uma punção venosa ou qualquer outro trauma menor (Herrtage, 2004; Herrtage, 2011).

Por outro lado, os glucocorticóides também induzem uma fragilidade da parede dos vasos sanguíneos o que pode estar na origem do aparecimento anormal de equimoses (Feldman & Ettinger, 2010).

1.4.2.6. Sinais Clínicos do Aparelho Respiratório

Os cães com HAC apresentam frequentemente taquipneia, como consequência da dificuldade de ventilação provocada pelo aumento de deposição de gordura sobre o tórax e pela atrofia e fraqueza muscular. O aumento da pressão local sobre o diafragma, resultado da acumulação de gordura abdominal e hepatomegalia, também pode provocar distúrbios no mecanismo da respiração. As outras alterações que podem aparecer incluem mineralização pulmonar intersticial, doença pulmonar intersticial e tromboembolismo pulmonar (Feldman & Nelson, 2004; Blois *et al.*, 2009; Alenza, 2011). O tromboembolismo pulmonar é considerado uma das complicações do HAC sendo descrito de forma pormenorizada no ponto 1.6.

1.4.3. Alterações laboratoriais

1.4.3.1. Hemograma

A alteração mais frequente encontrada no hemograma de um cão com HAC é o “leucograma de stress”, ou seja, neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia, causado pela excessiva produção de cortisol (Feldman & Ettinger, 2010; Ramsey & Ristic, 2007).

A neutrofilia e monocitose resultam de um aumento da libertação destas células da medula óssea para os vasos sanguíneos e da diminuição da sua migração para os tecidos. A linfopenia resulta da lise dos linfócitos devido a acção tóxica nas membranas ou da sua redistribuição pelos compartimentos linfóides não vasculares (linfonodos, baço) enquanto a eosinopenia resulta do sequestro dos eosinófilos por parte da medula óssea (Feldman & Nelson, 2004; Herrtage, 2004).

A contagem de hemácias geralmente é normal, embora possa ocorrer policitemia moderada. Esta policitemia ocorre principalmente devido à presença de hipoxia que é secundária a uma diminuição da ventilação pelo descrito anteriormente no ponto 1.4.2.6. Também pode ser observada trombocitose. Todas estas alterações resultam dos efeitos estimulantes da eritropoiese por parte dos glucocorticóides ao nível da medula óssea (Feldman & Nelson, 2004; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

1.4.3.2. Bioquímica sérica

Todos os parâmetros avaliados no perfil bioquímico têm relevância para o diagnóstico do HAC embora a principal alteração observada seja o aumento da actividade da fosfatase alcalina sérica (FAS).

- Enzimas hepáticas: a actividade da alanina aminotransferase (ALT) pode estar ligeiramente aumentada (geralmente < 2 vezes o limite superior do intervalo de referência) devido a necrose hepatocelular, acumulação de glicogénio, ou interferência no fluxo sanguíneo hepático (Ramsey & Ristic, 2007; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

O aumento da FAS é a alteração laboratorial mais comum no HAC canino. O maior contribuinte para o aumento na concentração da FAS é a isoenzima da fosfatase alcalina esteróide-dependente (IFAE) induzida pelos glucocorticóides ao nível da membrana dos canalículos biliares dos hepatócitos (Kooistra & Galac, 2010). Aproximadamente 85% dos cães com HAC têm valor sérico da FAS que excedem as 150 UI/L, sendo que o valor de referência encontra-se entre 47 e 254 UI/L (Nelson & Couto, 2009). Na medida em que a IFAE é termorresistente, o seu doseamento pode ser realizado a 65°C para a diferenciar das outras isoenzimas da FAS. No entanto, este doseamento, apesar de sensível, é pouco específico uma vez que ocorre com frequência noutras doenças, como diabetes *mellitus* (DM), hepatopatias primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias (Nelson & Couto, 2009; Kooistra & Galac, 2010).

- Colesterol e triglicéridos: a estimulação glucocorticóide da lipólise causa aumento das concentrações dos lípidos e do colesterol séricos; cerca de 90% dos cães com HAC tem aumento de concentração plasmática do colesterol. Os triglicéridos também podem estar aumentados, embora seja um achado menos comum que o aumento do colesterol (Ramsey & Ristic, 2007; Alenza, 2011).

Contudo, o aumento destes parâmetros é inespecífico, podendo também ocorrer noutras doenças hepáticas, colestáticas, renais e endócrinas como hipotireoidismo e DM (Herrtage, 2004; Jéricó *et al.*, 2009).

- Ureia e Creatinina: a diurese e a redução da permeabilidade tubular, estimulada pelos glucocorticóides, podem causar uma perda contínua de ureia e creatinina pela urina que faz com que sericamente os valores destes dois parâmetros possam encontrar-se diminuídos (Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

- Glucose: os glucocorticóides aumentam a gluconeogénese hepática, aumentam as concentrações de glucose no sangue e diminuem a utilização periférica da glicose por antagonizarem os efeitos da insulina (Miceli *et al.*, 2012). Cerca de 10% dos animais com HAC desenvolvem DM (Alenza, 2011).

1.4.3.3. Análise de urina tipo II

Cerca de 85% dos cães com HAC apresentam densidade urinária baixa, com valores inferiores a 1015 sendo frequentemente hipostenúrica (<1008), que ocorre devido à Pu/Pd (Nelson & Couto, 2009; Alenza, 2011).

A urina também deve ser avaliada quanto à glicose, sendo comum encontrar glicosúria quando associada à existência concomitante de DM, ou seja em 10 % dos casos (Herrtage, 2011).

Quanto à proteinúria, pode ser causada por diversos factores, nomeadamente por glomerulopatias, hipertensão sistémica, ou mesmo pela presença de infecção do trato urinário inferior (ITUI), que são complicações do HAC. O rácio proteína:creatinina urinário apresenta-se geralmente aumentado entre 1 e 6, sendo que o normal é <0,5 (Feldman & Ettinger, 2010; Alenza, 2011).

Cerca de 40 a 50% dos cães com HAC apresentam ITUI. Esta infecção nem sempre é diagnosticada devido à hipostenúria e aos efeitos anti-inflamatórios dos glucocorticóides que normalmente interferem na identificação das células inflamatórias na urina. Sempre que se suspeitar de HAC, recomenda-se fortemente a realização de urocultura e antibiograma a partir da urina obtida por cistocentese, independentemente das alterações observadas na urianálise (Feldman & Ettinger, 2010; Nelson & Couto, 2009; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

1.4.3.4. Ionograma

Embora de pouco significado diagnóstico ou clínico, uma pequena percentagem de animais com HAC pode apresentar hipernatremia, hipocalemia e hipofosfatemia moderadas (Feldman e Ettinger 2010).

1.4.4. Diagnóstico por imagem

1.4.4.1. Exame radiográfico (Raio-X)

A realização de raio-x abdominal e torácico é aconselhável em todos os casos de suspeita ou de HAC confirmado. Apesar de ser um meio de diagnóstico com algumas limitações, pode ser útil na detecção de algumas alterações inespecíficas que ocorrem nesta doença, ajudando a chegar ao diagnóstico final (Ramsey & Ristic, 2007; Herrtage, 2011).

No raio-x abdominal é possível observar hepatomegalia em 80 a 90% dos casos; aumento do contraste abdominal; distensão da bexiga; metástases abdominais e mineralização dos tumores da adrenal (fig.10) (Ramsey & Ristic, 2007; Gaschen, 2007).

A identificação dos tumores através deste exame complementar raramente ocorre, pois apenas 15 a 20 % dos cães com HAC possuem tumor adrenocortical e somente cerca de 50% desses tumores são calcificados, permitindo visualização radiográfica. Devido ao seu pequeno tamanho e à opacidade de tecido mole, as adrenais não são distinguidas radiograficamente a menos que se encontrem aumentadas ou mineralizadas (Feldman & Nelson, 2004; Herrtage, 2011).

O raio-x torácico normalmente é realizado quando o animal apresenta sintomatologia respiratória ou cardíaca derivada de complicações do HAC (Alenza, 2011). Assim, as anomalias mais comuns encontradas no raio-x torácico são calcificação da traqueia e brônquios e um padrão intersticial pulmonar generalizado (Gaschen, 2007). Podemos ainda observar, embora com menos frequência, metástases pulmonares de carcinoma adrenocortical e tromboembolismo pulmonar (Ramsey & Ristic, 2007). O tromboembolismo pulmonar pode resultar em efusão pleural, padrão intersticial ou alveolar, hipoperfusão regional visualizada como uma área radiolúcida, dilatação das artérias pulmonares e/ou cardiomegalia (Paciera & Carr, 2007; Mitchell, 2009).

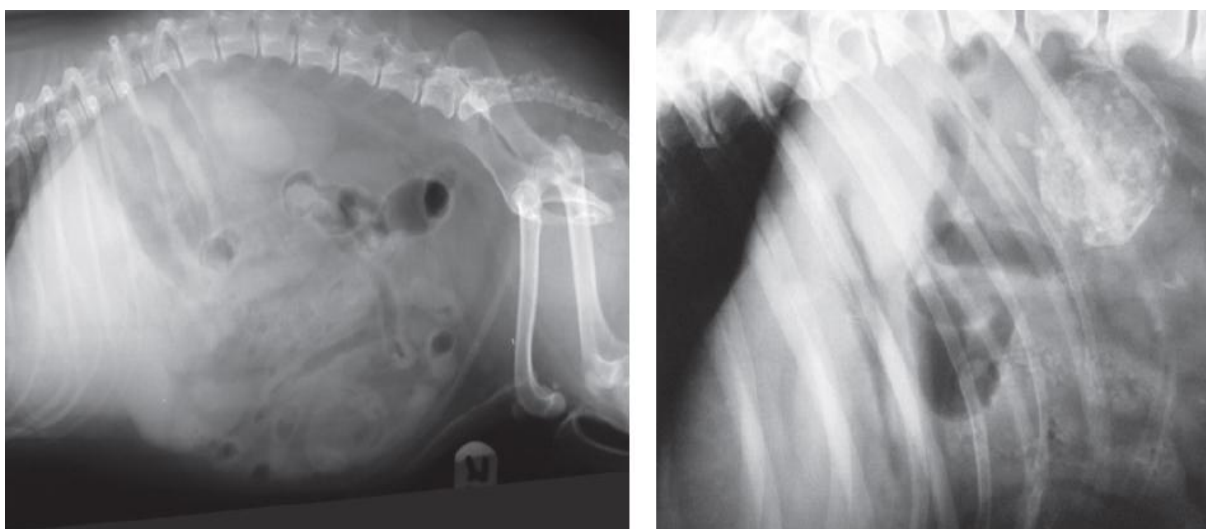


Figura 10. Radiografia abdominal de um cão com HAC. Os sinais radiográficos incluem hepatomegalia e distensão abdominal (esquerda) e tumor adrenal calcificado (direita) (adaptado de Ramsey & Ristic, 2007).

1.4.4.2. Ecografia

Na abordagem ao diagnóstico de HAC, quer de origem hipofisária quer de origem adrenal, recorre-se frequentemente à ecografia abdominal. Apesar de não poder ser utilizado para se chegar ao diagnóstico final, algumas evidências ecográficas podem

reforçar as suspeitas e auxiliar no diagnóstico mais preciso. Para além de avaliar as adrenais este exame permite verificar outras alterações esperadas em órgãos afectados pelo efeito dos glucocorticóides (Choi *et al.*, 2011).

A ecografia permite analisar o tamanho, espessura, forma e ecogenecidade das adrenais e, ainda, visualizar a sua relação com estruturas adjacentes e envolvimento vascular (Feldman, 2009). A maioria dos autores considera a espessura das adrenais a medida padrão utilizada para avaliação da sua dimensão, sendo considerada como espessura máxima em cães saudáveis de 7.4mm (Herrtage, 2011).

As glândulas adrenais nos cães com HAC-HD são semelhantes no tamanho, têm contornos lisos, não irregulares, ecogenecidade homogénea, não invadem vasos sanguíneos nem estruturas adjacentes. Encontrar as adrenais com aumento de volume bilateral num cão com HAC é resultado de hiperplasia das adrenais causada pelo HAC-HD.

Uma adrenal de grandes dimensões, com perda de arquitectura normal, de ecogenecidade mista, com envolvimento vascular e na presença de uma adrenal contralateral atrofiada, constituem dados ecográficos relevantes para o diagnóstico de HAC-AD. Por vezes é possível visualizar o tumor adrenal (fig.11) (Nelson & Couto, 2009; Benchekroun *et al.*, 2010). A presença de uma adrenal de tamanho normal não exclui a hipótese da existência de tumor adrenocortical funcional contralateral e muitas vezes, mesmo quando há atrofia da adrenal contralateral, esta pode não ser evidente ao exame ecográfico (Feldman, 2009; Herrtage, 2011).

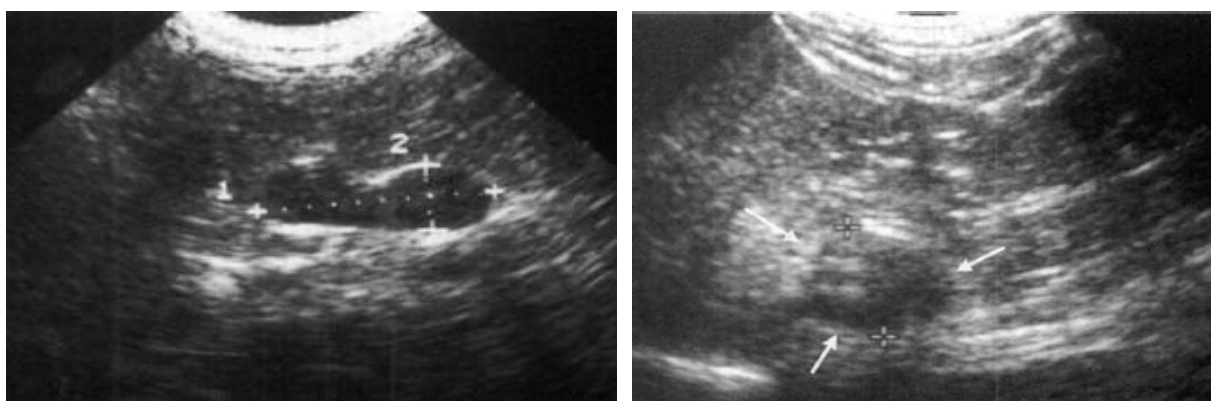


Figura 11. Exemplo de imagem ecográfica de uma glândula adrenal aumentada de diâmetro num cão com HAC-HD (esquerda) e de uma massa na glândula adrenal esquerda num cão com HAC-AD (direita) (adaptado de nelson & couto, 2009).

Tumores adrenais bilaterais, apesar de raros, são mais frequentes que aquilo que está descrito em bibliografia e podem, em muitos casos, tornar o exame ecográfico difícil de interpretar e induzir o clínico em erro. Por isso, as alterações ecográficas das glândulas adrenais nunca devem ser usadas como teste único de diagnóstico para o HAC. Preferencialmente, é uma ferramenta para ajudar a distinguir o HAC-HD do HAC-AD (Gaschen, 2007; Feldman, 2009; Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

Outra alteração ecográfica importante é a presença de hepatomegalia com aumento da ecogenecidade que geralmente é detectada nestes casos (Ramsey & Ristic, 2007).

1.4.4.3. Tomografia axial computadorizada e ressonância magnética

A tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética são bastante úteis na avaliação do tamanho e simetria da hipófise e das adrenais, assim como, na identificação e avaliação de tumores nelas presentes (fig.12). Estes métodos têm também como vantagem auxiliar na selecção do tratamento tanto nos casos de HAC-HD em que os proprietários optam por realizar hipofisectomia ou radioterapia, como nos casos de HAC-AD em que é realizada adrenalectomia, uma vez que permite avaliar o tamanho do tumor e a extensão da infiltração do mesmo nos vasos sanguíneos e tecidos adjacentes (Auriemma *et al.*, 2009; Taoda *et al.*, 2011).

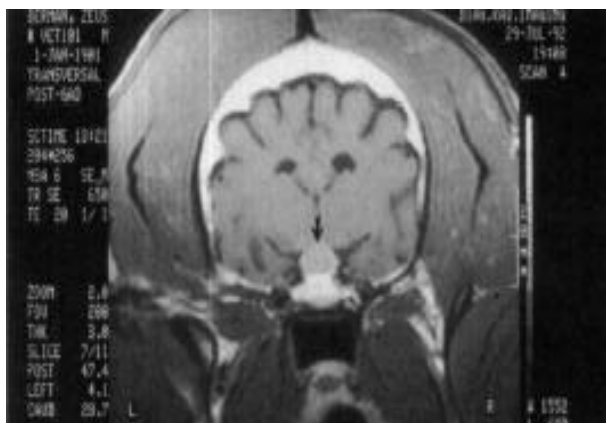


Figura 12. Exemplo de imagem de RM num cão com adenoma hipofisário (seta) (adaptado de Nelson & Couto, 2006).

1.4.5. Testes de função endócrina

A precisão de um teste é determinada pela sua sensibilidade e especificidade (Gilor & Graves, 2011). Nenhum teste de função endócrina é 100% sensível ou específico, podendo apresentar resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Devido a estas limitações, os testes somente devem ser utilizados quando temos uma forte suspeita da doença (Peterson, 2007; Feldman, 2009).

Assim, quando outras causas de hipercortisolismo são eliminadas após as várias etapas de diagnóstico terem sido realizadas, como observação dos sinais clínicos, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, prossegue-se para o teste de confirmação de HAC e se o resultado for positivo, prossegue-se então para o teste etiológico de HAC (Gilor & Graves, 2011; Herrtage, 2011).

Os testes de eleição para confirmar o diagnóstico de HAC são: o teste de supressão de dexametasona a baixas doses (TSDBD), o teste de estimulação com ACTH

(TE-ACTH) e o rácio cortisol-creatinina urinário (RCCU). Por outro lado, os testes etiológicos incluem: o teste de supressão de dexametasona a altas doses (TSDAD) ou a medição do ACTH endógeno basal (Feldman, 2009).

Quando os resultados são inesperados ou questionáveis pode ser realizado outro teste de diagnóstico ou o mesmo teste pode ser repetido, de preferência após alguns meses (Herrtage, 2011).

1.4.5.1. Testes de confirmação de diagnóstico de hiperadrenocorticismo

- Teste de supressão de dexametasona a baixas doses: o TSDBD é considerado por muitos profissionais como o melhor teste endócrino utilizado para o diagnóstico de HAC (Feldman, 2009). Consiste na medição dos valores de cortisol antes e 4 e 8 horas após a administração de 0.01 mg/kg de dexametasona por via IV. (Kooistra & Galac, 2010).

Em cães saudáveis, a administração de glucocorticóides faz com que haja inibição por parte do eixo H-H-A, suprimindo desta forma a secreção de ACTH e consequentemente do cortisol por mais de 24 horas (Peterson, 2007; Mooney, 2008; Herrtage, 2011).

O resultado em que os valores de cortisol estão acima do limite basal indica que não houve supressão com baixa dose de dexametasona e que temos um diagnóstico de HAC. Assim, os cães normais têm valores plasmáticos de cortisol menores que 1.4 µg/dL, enquanto os cães com HAC têm concentrações plasmáticas de cortisol maiores que 1.4 µg/dL, 8 horas após a administração de dexametasona, como apresentado na figura 13.

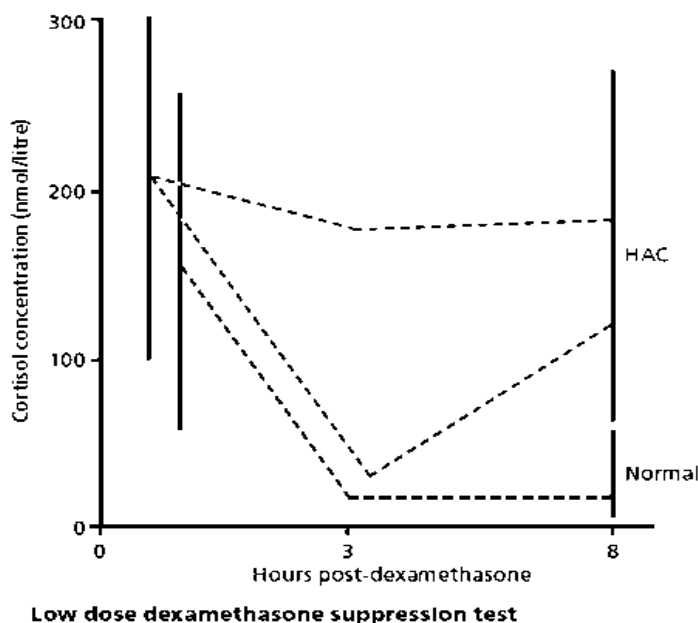


Figura 13. TSDBD. A concentração de cortisol 8 horas após administração da dexametasona < 35 nmol/L é indicativo de um cão saudável enquanto valores >35 nmol/L indicam-nos presença de HAC. Se a concentração de cortisol for >35 nmol/L com supressão menor que 50% do valor basal às 4 horas o diagnóstico é orientado para HAC-HD (adaptado de Ramsey & Ristic 2007).

Se o valor do diagnóstico obtido 8 horas após a administração de dexametasona suportar o diagnóstico de HAC, o valor do cortisol plasmático obtido 4 horas após a administração de dexametasona pode ter importância na identificação de HAC-HD (Nelson & Couto, 2009; Ramsey & Ristic 2007; Feldman, 2009; Alenza, 2011; Gilor & Graves, 2011). Desta forma, se a cortisolemia 4 horas após a administração de dexametasona for menor que 1.4 $\mu\text{g/dL}$ ou inferior a 50% da hora inicial da medição, pode orientar-se o diagnóstico para HAC-HD (Nelson & Couto, 2009; Alenza, 2011). É um teste bastante sensível (90-95%) e específico (70-80%) (Reto, 2005; Feldman, 2009).

- Teste de estimulação com ACTH: o TE-ACTH tem uma sensibilidade e uma especificidade moderadas, sendo ambas de 85% (Reto, 2005; Behrend & Kennis, 2010; Gilor & Graves, 2011). Consiste na mensuração basal da concentração de cortisol e uma hora após a administração de 0.125 mg em cães com menos de 5 kg ou 0.250 mg em cães com mais de 5 kg, por via intravenosa (IV) de um análogo sintético de ACTH (Synacthen® - Tetracosactido), que leva à estimulação máxima de libertação de cortisol endógeno pelas adrenais (Alenza, 2011; Gilor & Graves, 2011).

Um cão com HAC tende a apresentar uma resposta exagerada ao teste apresentando valores geralmente superiores a 22 $\mu\text{g/dL}$ enquanto um cão saudável apresenta valores entre 6 e 22 $\mu\text{g/dL}$, como apresentado na figura 14 (Ramsey & Ristic 2007; Peterson, 2007; Alenza, 2011; Herrtage, 2011). Já nos casos de HAC-I cortisolemia basal é baixa e a resposta ao ACTH é quase inexistente (Peterson 2007; Gilor & Graves, 2011). Nestes casos, a concentração de cortisol plasmático é $<5 \mu\text{g/dL}$ (Nelson & Couto, 2009).

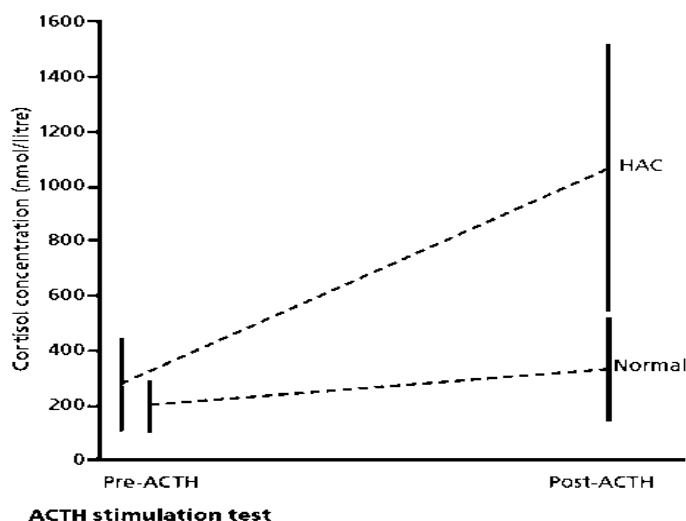


Figura 14. TE-ACTH. A concentração de cortisol pós-ACTH $<550 \text{ nmol/L}$ é indicativo de um cão saudável enquanto valores $>550 \text{ nmol/L}$ indica-nos presença de HAC. A ausência de resposta sugere hipoadrenocorticismo, HAC-I ou ACTH não administrado (adaptado de Ramsey & Ristic 2007).

Este teste, para além de permitir distinguir HAC espontâneo do iatrogénico permite ainda diagnosticar hipoadrenocorticismo ou Doença de Addison. Dada a sua metodologia e facilidade de interpretação, é também fundamental na monitorização do tratamento médico com mitotano ou trilostano, permitindo realizar comparações ao longo do tratamento (Alenza, 2011; Herrtage, 2011).

- Rácio cortisol-creatinina urinário: a medição do RCCU fornece informação acerca da quantidade de cortisol excretado na urina, o que por sua vez reflecte a quantidade de cortisol secretado pelas glândulas adrenais durante um período de tempo (Feldman & Nelson, 2004; Peterson, 2007; Alenza, 2011).

A concentração de cortisol na urina ($\mu\text{mol/L}$) é dividida pela concentração da creatinina ($\mu\text{mol/L}$), que é filtrada na urina numa taxa constante (Kooistra & Galac 2010; Gilor & Graves, 2011).

Este teste deve ser realizado a partir de amostras da primeira urina da manhã recolhidas durante dois a três dias consecutivos, preferencialmente em casa de modo a diminuir ao máximo possível o stress causado pelo ambiente hospitalar (Feldman, 2009).

O RCCU encontra-se aumentado nos cães que apresentam HAC comparado com os cães saudáveis. Assim, em cães normais o resultado esperado é $< 10 \times 10^{-6}$ enquanto em cães com HAC é $> 10 \times 10^{-6}$ (Herrtage, 2004), contudo os valores de referência alteram-se consoante o laboratório em que são realizados (Gilor & Graves, 2011).

É um teste com sensibilidade de 98% e especificidade de 65% (Reto, 2005; Feldman, 2009; Alenza, 2011). Apesar de não ser regularmente utilizado, é bastante útil para tentar descartar de forma rápida a presença de HAC quando existem fortes suspeitas, uma vez que é um teste prático, barato, não invasivo e bastante sensível. Quando os resultados são duvidosos outros testes mais específicos, como o TE-ACTH ou o TSDBD, devem ser realizados (Peterson, 2007; Kooistra & Galac 2010; Alenza, 2011).

- Medição da concentração 17- α -hidroxiprogesterona: quando os cães com sintomatologia típica e alterações laboratoriais sugestivas de HAC apresentam resultados normais aos testes de confirmação de diagnóstico de HAC pode ser realizada a medição da concentração da hormona 17- α -hidroxiprogesterona após estimulação com ACTH para tentar diagnosticar HAC atípico (Feldman, 2009; Alenza, 2011).

Nestes casos existe uma resposta exagerada à estimulação com ACTH e os valores desta hormona vão estar elevados, entre 6.5 e 38.0 nmol/L. Em cães saudáveis os valores de 17- α -hidroxiprogesterona variam entre valores menores que 1.0 e 1.9 nmol/l pré-ACTH e aumentam entre 1.0 e 5.5 nmol/L pós-ACTH (Peterson, 2007).

1.4.5.2. Testes de determinação etiológica de hiperadrenocorticismo

Para diagnóstico da etiologia de HAC é necessário proceder-se à realização de testes, como o de TSDAD e a medição da concentração de ACTH endógeno, de forma a distinguir HAC-HD de HAC-AD (Alenza, 2011).

- Teste de supressão de dexametasona a altas doses: este teste tem como principal objectivo suprimir o eixo hipotalâmico-hipofisário e consequentemente a secreção de ACTH e cortisol por algumas horas (Peterson, 2007).

O protocolo consiste na medição dos níveis de cortisol sérico antes e 4 e 8 horas após a administração IV de 0.1 mg/kg de dexametasona (Feldman, 2009; Alenza, 2011).

Considera-se supressão quando a concentração plasmática de cortisol for menor que 50% da concentração basal ou menor que 1.4 µg/dL 4 ou 8 horas após administração de dexametasona. Este teste não causa supressão do cortisol em cães com HAC-AD uma vez que já existe supressão crónica, ao contrário do que acontece nos cães com HAC-HD na qual aproximadamente 75% são sensíveis ao teste (Nelson & Couto, 2009; Feldman, 2009; Kooistra & Galac, 2010; Alenza, 2011).

- Concentração de ACTH endógeno: é um excelente teste para distinção das duas formas de HAC após este ter sido diagnosticado e consiste na medição dos valores de ACTH de uma amostra sanguínea recolhida pela manhã (Nelson & Couto, 2009; Feldman, 2009).

Num cão com HAC-HD são esperados valores normais ou aumentados de ACTH (>6.2 pmol/L), enquanto valores séricos baixos ou indetectáveis são esperados num cão com HAC-AD (< 1.1 pmol/L) ou com HAC-I (Herrtage, 2004; Feldman, 2009).

1.5. Tratamento

Actualmente existem várias opções terapêuticas para o HAC. Para seleccionar o tratamento mais adequado para cada paciente em particular deve considerar-se o estado geral do paciente, as características da opção terapêutica, o tipo de HAC, a colaboração do proprietário e ainda a experiência do Médico Veterinário com o protocolo de tratamento (Nelson & Couto, 2009; Melián, 2012).

A exeresse cirúrgica da massa da glândula adrenal é o tratamento de eleição para os pacientes com HAC-AD. Se o tumor não for operável ou se o risco anestésico for elevado, que contra indique a realização do procedimento, pode ser instituído um tratamento médico para controlar os sinais clínicos. Nos casos de HAC-HD está descrito um método

para realizar a hipofisectomia com êxito, mas que requiere vasta experiência, não sendo por isso realizado regularmente (Ramsey & Neiger, 2007; Cook, 2008).

Existem vários fármacos para tratamento médico do HAC. Em geral, o cetoconazol, a cabergolina, o ácido retinóico e a selegilina demonstram baixa eficácia e não são considerados como opções de tratamento importantes, enquanto o mitotano e o trilostano continuam a ser os fármacos de eleição (Melián, 2012).

Independentemente do método de tratamento selecionado para o tratamento de HAC todos possuem efeitos secundários, são dispendiosos, requerem uma monitorização periódica e uma boa colaboração da parte dos proprietários para obter uma resposta satisfatória (Nelson & Couto, 2009).

- Mitotano - OP'DDD (Lysodren®): O mitotano é um fármaco com acção citotóxica que provoca necrose do córtex adrenal (Melián, 2012).

A abordagem tradicional para tratamento com mitotano, ou seja o protocolo de necrose selectiva do córtex adrenal, ocorre em duas fases: fase de indução e fase de manutenção. A fase de indução consiste na administração de 30 a 50 mg/kg/dia *per os* (PO) dividido em duas doses diárias durante 7 a 14 dias que resulta na destruição rápida do tecido adrenal. A fase de manutenção é utilizada para evitar a recorrência dos sinais clínicos e consiste na administração de 30 a 50 mg/kg PO semanalmente divididos em 2 a 3 doses diárias (Nelson & Couto, 2009; Reine, 2007; Ramsey & Neiger, 2007; Herrtage, 2011).

- Trilostano: O trilostano (4-alfa, 5-alfa-epoxi-17-beta-hidroxi-3-oxoandrostane-2-alfa-carbonitrilo) é um inibidor competitivo da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, enzima que cataliza vários passos cruciais na síntese do cortisol a partir do colesterol (Feldman, 2011; McGraw *et al.*, 2011).

A dose inicial do trilostano é calculada em função do peso corporal, geralmente de 2 a 6 mg/kg, e administrada uma vez/dia junto com alimento. Posteriormente a dose é ajustada com base na resposta clínica e nos resultados do TE-ACTH, cuja concentração de cortisol sérico deve encontrar-se entre 1.5 e 5.5 µg/dl (Cook, 2008; Cook & Bond, 2010; Melián, 2012).

1.6. Complicações do hiperadrenocorticismo

Por vezes a exposição excessiva e prolongada do organismo aos glucocorticóides pode levar ao desenvolvimento de doenças concomitantes ou agravar as alterações existentes, sendo que as mais comuns são:

- Hipertensão: a hipertensão ocorre em cerca de 59 a 86% dos cães com HAC como consequência da retenção de sódio, da activação do sistema renina-angiotensina e do aumento da sensibilidade vascular a vasopressores endógenos (Reusch *et al.*, 2010; Smets *et al.*, 2010).

Em cerca de 40% dos cães os valores tendem a voltar ao normal após início do tratamento para o HAC, enquanto os restantes devido à aterosclerose desenvolvida, a qual induz um aumento da resistência vascular periférica e uma redução da sensibilidade aos vasodilatadores, continuam a apresentar hipertensão (Martinez *et al.*, 2005; Lien *et al.*, 2010).

Por outro lado, a hipertensão também pode induzir diversas complicações como cegueira decorrente de hemorragia intraocular, descolamento da retina, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, glomerulopatias e tromboembolismo pulmonar (Lien *et al.*, 2010; Reusch *et al.*, 2010).

- Alterações oftalmológicas: as alterações oftalmológicas presentes nos casos de HAC normalmente são secundárias à hipertensão e à hiperlipidemia. Assim, o descolamento de retina ou hemorragia ocular podem resultar como complicações da hipertensão arterial enquanto a *lipemia retinalis*, humor aquoso lipémico ou queratopatia lipídica resultam da hiperlipidemia. A cegueira ocorre muitas vezes como consequência da compressão do quiasma óptico pelo adenoma hipofisário (Feldman & Nelson, 2004; Plummer *et al.*, 2007; Blatter *et al.*, 2011).

Apesar de não se saber ao certo qual a causa, nestes animais pode ocorrer ainda, embora seja menos comum, a síndrome da degenerescência súbita adquirida da retina (*Sudden Acquired Retinal Degeneration Syndrome - SARDS*) que é uma alteração degenerativa na qual há degeneração dos fotorreceptores da retina, resultando em cegueira irreversível de aparecimento agudo (Plummer *et al.*, 2007).

- Diabetes mellitus: os níveis de glucose sérica encontram-se aumentados em cerca de 50% dos cães com HAC sendo que cerca de 10% destes animais desenvolvem DM (Ishino *et al.*, 2010). A hiperglicemia é consequência do aumento da gluconeogénese hepática e da resistência à insulina provocada pelos elevados níveis de cortisol (Alenza, 2011; Herrtage, 2011; Miceli *et al.*, 2012).

- Infecção do tracto urinário inferior: Em estudos anteriores foi descrito que a infecção do tracto urinário inferior (ITUI) ocorre em mais de 50% dos cães com HAC. Pode ocorrer por diminuição da resposta imunitária do organismo, pela presença de Pu/Pd, pelo

deficiente esvaziamento vesical e ainda pela presença de glicosúria (Forrester *et al.*, 2003). O aumento da excreção renal de cálcio juntamente com os factores referidos anteriormente pode levar ao aparecimento de cristalúria, principalmente de oxalato de cálcio (Feldman & Ettinger, 2010).

Muitas vezes esta doença passa despercebida pelo potente efeito anti-inflamatório dos glucocorticóides. Desta forma a presença de ITUI e por vezes a urolitíase não tratadas podem levar ao aparecimento de afecções ascendentes que têm por consequência a evolução para pielonefrites e doença renal (Feldman & Ettinger, 2010; Mooney, 2008).

- Tromboembolismo pulmonar: O tromboembolismo pulmonar é uma complicação comum nos casos de HAC que geralmente ocorre pela hipercoagulabilidade que advém da inibição da fibrinólise, da diminuição nas concentrações séricas de antitrombina III, do aumento nas concentrações de vários factores de coagulação (II,V,VIII,IX,X, XII), do aumento do valor do hematócrito (que aumenta a viscosidade sanguínea), da hipertensão sistémica e da glomerulopatia com perda de proteína (Teshima *et al.*, 2008).

Cães com tromboembolismo pulmonar podem apresentar stress respiratório agudo, ortopneia, cianose e pulso jugular contudo muitos dos sinais clínicos desta doença são inespecíficos e passam despercebidos o que impossibilita ou atrasa muitas vezes o diagnóstico, contribuindo para o aumento da mortalidade nesta doença (Nelson & Couto, 2009).

- Alterações neurológicas: Embora pouco comum, alguns casos de HAC desenvolvem sintomatologia nervosa decorrente do crescimento e expansão tumoral ao nível da hipófise (macroadenoma hipofisário). Os sinais clínicos mais comuns são apatia, depressão, anorexia, *circling*, *head pressing*, *head tilt*, ataxia, convulsão e cegueira (Alenza, 2011; Herrtage, 2011). Muitas vezes os sinais neurológicos desenvolvem-se no início do tratamento com o mitotano ou o trilostano, uma vez que a inibição do feedback negativo pelo cortisol a nível do eixo H-H-A é removida, permitindo a expansão rápida desses tumores que resulta em edema e aumento da pressão intra-craniana (Herrtage, 2004; Herrtage, 2011).

- Alterações reprodutoras: As cadelas com HAC normalmente cessam a actividade cíclica e apresentam anestro por longos períodos de tempo, enquanto os machos apresentam atrofia testicular. Estes acontecimentos são consequência dos altos níveis de cortisol que suprimem a secreção de hormonas gonadotróficas (Herrtage, 2004; Herrtage, 2011).

- Hipotiroidismo: Em 50% dos casos de HAC os níveis basais das hormonas tiroideias, Tiroxina (T4) e Tri-iodo-Tironina (T3), estão baixos. Ocorre como consequência dos elevados níveis de cortisol, que vão actuar ao nível do eixo H-H-A, inibindo a secreção da hormona libertadora da tireotrofina e da tirotrofina. Além disso, ocorre diminuição da T4 como resultado da alteração do seu transporte, distribuição e metabolismo provocada pelos glucocorticóides (Kooistra & Galac, 2010). Nestes casos, em que se verifica uma diminuição da concentração sérica das hormonas tiroideias sem ter origem na tiróide, em resposta a um estado de doença, dizemos que estamos perante uma síndrome do eutiroideu (Feldman & Nelson, 2004).

1.7. Objectivos

Esta dissertação teve como objectivo geral o estudo de casos de hiperadrenocorticismo no cão, durante o período de dois anos, no Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP em Botucatu. A partir dos objectivos específicos pretendeu contribuir-se para o conhecimento da caracterização clínica e laboratorial do cão com hiperadrenocorticismo, onde se realizou:

- Caracterização da apresentação clínica;
- Caracterização dos hemogramas;
- Caracterização do perfil bioquímico;
- Descrição dos achados ecográficos;
- Elaboração dos testes hormonais adequados e sua devida interpretação.

2. Material e métodos

A amostra populacional deste estudo é composta por vinte canídeos, consultados no sector de clínica médica de pequenos animais do Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP em Botucatu (São Paulo), e aos quais foi diagnosticado HAC.

O estudo engloba cães que se apresentaram no hospital num período de dois anos, entre Março de 2010 e Março de 2012, e que foram acompanhados durante os seis meses de estágio curricular desenvolvido, entre 1 de Setembro de 2011 e 29 de Fevereiro de 2012.

Para a realização deste trabalho todos os cães que se apresentaram na consulta com suspeita de HAC foram sujeitos a uma anamnese e a um exame físico detalhado. Por questões monetárias de alguns proprietários só alguns cães realizaram todas as avaliações laboratoriais (hemograma, bioquímicas sanguíneas e urianálise) apesar de ser política do hospital realizar sempre a medição destes parâmetros. Estes exames foram realizados no laboratório do Hospital Veterinário da FMVZ/UNESP.

As amostras de sangue foram recolhidas através de venopunção na veia jugular e colocadas num tubo com anticoagulante (EDTA) e num tubo com heparina para posterior realização de hemograma total e de bioquímicas séricas, respectivamente. As amostras para realização de bioquímica foram previamente sujeitas a centrifugação de forma a retirar o soro que serviu para a análise. O painel bioquímico selecionado incluiu a medição de ALT, FAS, colesterol, triglicéridos, ureia e creatinina.

Após a realização destes exames, e se a suspeita de diagnóstico final continuasse a ser de HAC, era realizada ecografia abdominal e posteriormente o TSDBD.

A ecografia, tal como os parâmetros laboratoriais, também não foi realizada em todos os animais por questões monetárias. Foi realizada no sector de imagiologia do hospital veterinário FMVZ/UNESP com o objectivo principal de medir a espessura das adrenais, sendo consideradas aumentadas quando se apresentavam superiores a 5 mm. Outro parâmetro incluído nesta avaliação foi a observação hepática.

O teste de função endócrina de eleição utilizado neste hospital é o TSDBD o qual foi utilizado em todos os animais que após as etapas anteriores de diagnóstico continuavam com suspeita da doença. Foi realizado a partir da colheita de uma amostra de sangue via intravenosa e posterior administração de 0,01 mg/kg de dexametasona com colheita de sangue 4 e 8 horas após a sua administração. Este teste foi realizado no laboratório ProVet em São Paulo, para o doseamento das concentrações de cortisol, através da técnica de radioimunoensaio.

Os cães com diagnóstico definitivo de HAC foram posteriormente sujeitos a uma avaliação complementar que consistiu na medição de glicemia, pressão arterial e na

realização da urianálise de modo a descartar algumas complicações do HAC como DM, hipertensão arterial e ITUI.

Assim, de modo a cumprir o objectivo proposto, foi efectuada uma prévia caracterização da amostra onde são incluídas as variáveis sexo, raça, idade e peso, e posteriormente, um estudo de estatística descritiva (média, desvio padrão, frequência absoluta e frequência relativa) com os restantes dados recolhidos (clínicos, laboratoriais e de imagem). Todos estes dados foram trabalhados através do programa informático Microsoft®EXCEL e do programa de estatística SPSS, expostos ao longo do trabalho pela forma de gráficos e tabelas, interpretados e comparados à literatura existente.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

A população estudada é constituída por 20 canídeos (N=20) aos quais foi diagnosticado HAC.

- Sexo: Relativamente ao sexo, 35% (7) eram machos, dos quais 10% (2) eram castrados, e 65% (13) eram fêmeas, das quais 20% (4) submetidas a ovariectomia.

- Raça: O Caniche surgiu com maior incidência representando metade da população em estudo, ou seja 50% (10), seguindo-se 15% (3) de canídeos sem raça definida e 5% (1) de exemplares das restantes raças, como representado na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição da população relativamente à raça.

Raça	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Basset Hound	1	5
Boxer	1	5
Caniche	10	50
Cocker Inglês	1	5
Maltês	1	5
Pinscher	1	5
SRD	3	15
Teckel	1	5
Yorkshire	1	5
Total	20	100

- Idade: A faixa etária compreendia cães dos 7 aos 15 anos de idade, perfazendo uma média de 10 anos (desvio padrão de 2,4).

- Peso: Em média os cães pesavam 10,3 kg (desvio padrão=8,3).

3.2. Perfil clínico

Os sinais clínicos mais frequentes da população em estudo foram poliúria e polidipsia, os quais se manifestaram em todos os cães. Seguiram-se por ordem decrescente de frequência distensão abdominal, alterações respiratórias (taquipneia, dispneia e tosse),

polifagia, alterações cutâneas (alopécia bilateral, rarefacção pilosa, hiperpigmentação, telangiectasia, comedões e calcinose cutânea), fraqueza muscular e alterações neurológicas (ataxia e convulsões). Segue-se a sua representação na figura 15.

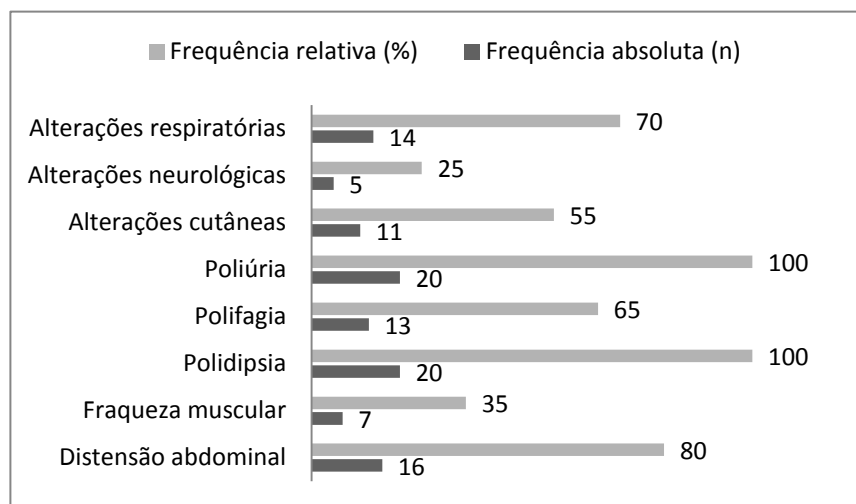


Figura 15. Distribuição dos sinais clínicos da população em estudo.

3.3. Perfil laboratorial

Embora não tenham sido realizadas análises sanguíneas a todos os cães, foi efectuado o estudo estatístico possível de acordo com os dados recolhidos das fichas clínicas.

- Hemograma: Todos os canídeos da população em estudo realizaram hemograma.

Quanto à hemoglobina todos os cães apresentaram valores dentro do intervalo de referência, entre 12 e 18 g/dL.

Com excepção de dois cães, que apresentaram valores ligeiramente abaixo do limite mínimo, em relação aos eritrócitos ($5,4 \times 10^6/\mu\text{L}$ e $5,1 \times 10^6/\mu\text{L}$) e em relação ao hematócrito (31% e 34%), todos os restantes apresentaram valores normais.

Sessenta por cento (60%) (12) dos cães apresentaram trombocitose, encontrando-se o valor das plaquetas sanguíneas desses pacientes acima do limite superior de referência ($> 500 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Ao leucograma, 40% (8) dos cães apresentaram neutrofilia, 10% (2) apresentaram monocitose, 80% (16) apresentaram linfopenia e 55% (11) apresentaram eosinopenia.

A média encontrou-se ligeiramente acima do valor de referência em relação aos neutrófilos, abaixo em relação aos linfócitos e normal em relação aos eosinófilos e aos monócitos. Segue-se a sua representação na figura 16 e tabela 2.

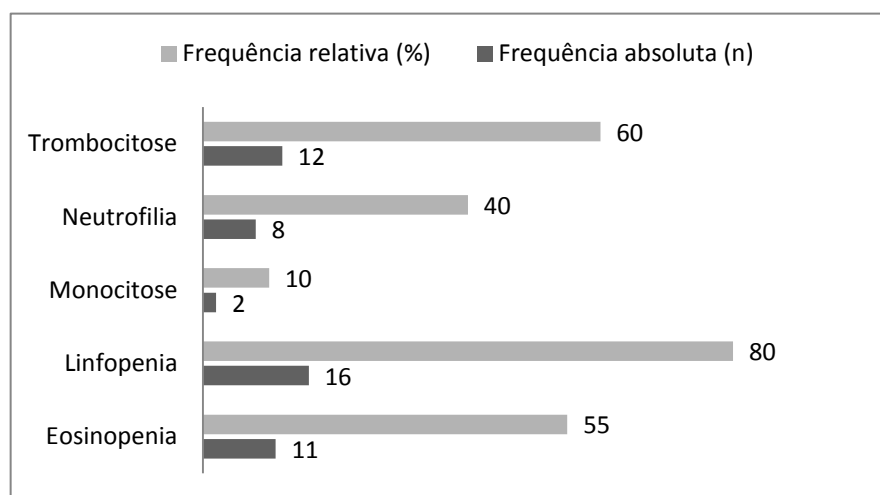


Figura 16. Valores hematológicos obtidos na população em estudo.

Tabela 2. Estatística descritiva dos valores obtidos no hemograma da população em estudo.

Variáveis	Média	DP	IR
Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	6,4	0,8	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dl)	15	2,2	12-18
Hematócrito (%)	43	6,5	37-55
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	571	369	200-500
Neutrófilos (μL)	11574	6984	3000-11500
Linfócitos (μL)	549	315	1000-4800
Eosinófilos (μL)	219	302	100-1250
Monócitos (μL)	689	536	150-1350

DP - Desvio Padrão; IR - Intervalo de referência

- Bioquímicas sanguíneas: Nem todos os cães realizaram medição dos mesmos parâmetros. Nesta parte foram realizadas medições dos valores de FAS, ALT, colesterol, triglicéridos, ureia e creatinina.

Dezasseis cães realizaram a medição de colesterol e 14 a medição de triglicéridos. Com a exceção de 4 cães que tinham valores normais, entre 135 e 270 mg/dl, todos

apresentavam hipercolesterolemia. No caso dos triglicéridos os resultados são semelhantes, uma vez que, somente dois apresentavam os valores normais estando os restantes aumentados (>112 mg/dl). A média destes dois parâmetros apresentou-se acima do valor base.

Constatou-se também, que os valores séricos de ureia encontravam-se acima do intervalo normal em 35% (6) dos 19 cães avaliados apesar de a média ter sido de 46,4 e se encontrar dentro dos valores de referência. Os valores séricos da creatinina dos 19 cães testados foram todos normais, ou seja entre 0,5 e 1,8 mg/dl.

Apenas 17 cães realizaram a medição das enzimas hepáticas, FAS e ALT, na qual ambas se encontravam aumentadas em 76% (13) e 88% (15) destes pacientes, respectivamente. A média destes parâmetros encontrava-se acima dos valores de referência. Segue-se a sua representação na tabela 3 e Figura 17.

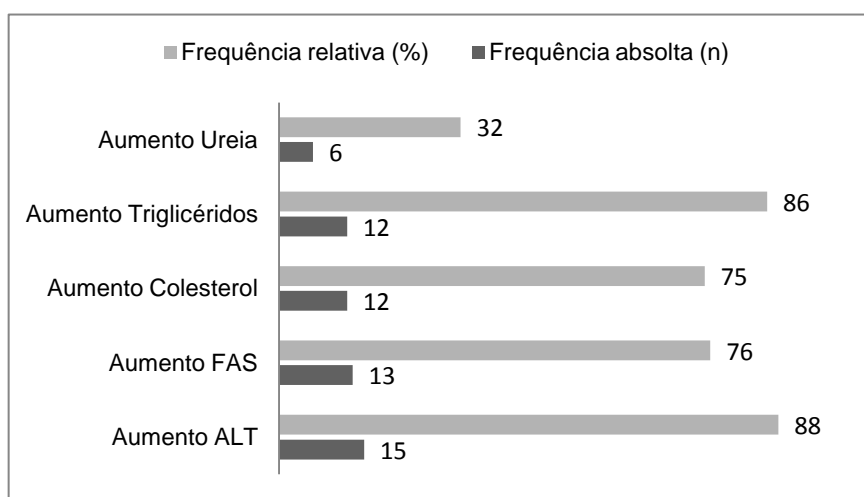


Figura 17. Alterações dos parâmetros bioquímicos na população em estudo.

Tabela 3. Descrição estatística dos valores obtidos nas bioquímicas sanguíneas

Variáveis	Média	DP	IR	N
Colesterol (mg/dl)	328	108,1	110-320	16
Triglicéridos (mg/dl)	219	93,9	20-112	14
ALT U/L 37 °	200	139,7	10-100	17
FAS U/L 37 °	530	478,7	47-254	17
Ureia (mg/dl)	46	16,4	0-54	19
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,1	0,5-1,8	19

DP - Desvio Padrão; IR - Intervalo de referência; N - Número total da amostra

- Urianálise: A urianálise foi realizada somente em 14 cães da população em estudo. Desses 14 cães apenas 21% (3) apresentaram densidade urinária diminuída (1004, 1004 e 1008), 43% (6) apresentaram glicosúria, 43% (6) apresentaram proteinúria e 21% (3) apresentaram ITUI, como representado na figura 18.

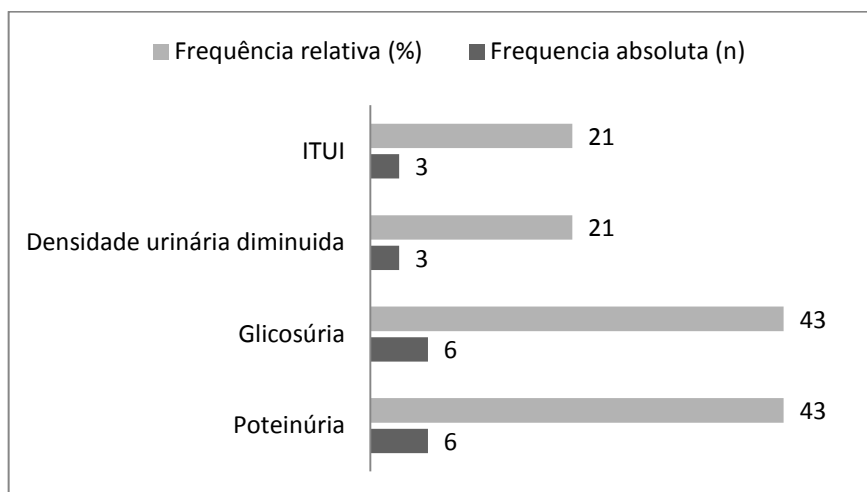


Figura 18. Alteração nos valores de urianálise na população em estudo.

- Testes de função endócrina - Teste de supressão com baixas doses de dexametasona: Os cães apenas foram incluídos no grupo da população em estudo após confirmação da doença pelo TSDBD. Por isso, todos eles apresentaram valores de cortisol basal e valores de cortisol 8 horas após a administração de dexametasona elevados.

A medição do cortisol 4 horas após administração de dexametasona pode auxiliar num diagnóstico etiológico na medida em que permite diferenciar o HAC-HD do HAC-AD. Em relação a este parâmetro, com exceção de 5 animais, todos apresentaram valores superiores ao limite de referência, ou seja $>1,4 \mu\text{g/dL}$. Segue-se a sua representação na tabela 4.

Tabela 4. Valor do cortisol basal, 4 e 8 horas após realização do teste de supressão com baixa dose de dexametasona.

Variáveis	Média	DP	IR
Cortisol Basal ($\mu\text{g/dL}$)	8,0	1,6	1,8-4,0
Cortisol 4 horas ($\mu\text{g/dL}$)	2,1	1,5	$< 1,4$
Cortisol 8 horas ($\mu\text{g/dL}$)	3,3	1,0	$< 1,4$

DP - Desvio Padrão; IR - Intervalo de referência; N - Número total da amostra

3.4. Diagnóstico por imagem

Apenas 14 cães da nossa população realizaram ecografia. Este exame pode auxiliar na detecção, caso exista, do aumento de tamanho, uni ou bilateral, das adrenais. Tendo como valor de referência para a normalidade < 5 mm de espessura, 58% (8) destes cães apresentaram aumento bilateral das adrenais enquanto 21% (3) apresentaram aumento unilateral. Os outros 21% (3) dos cães apresentaram adrenais de tamanho normal (21%).

A ecografia também pode ser útil na avaliação hepática. Assim, dos 14 cães avaliados, 50% (7) apresentaram hepatomegalia, dois dos quais com hiperecogenecidade difusa. Segue-se a sua representação na figura 19.

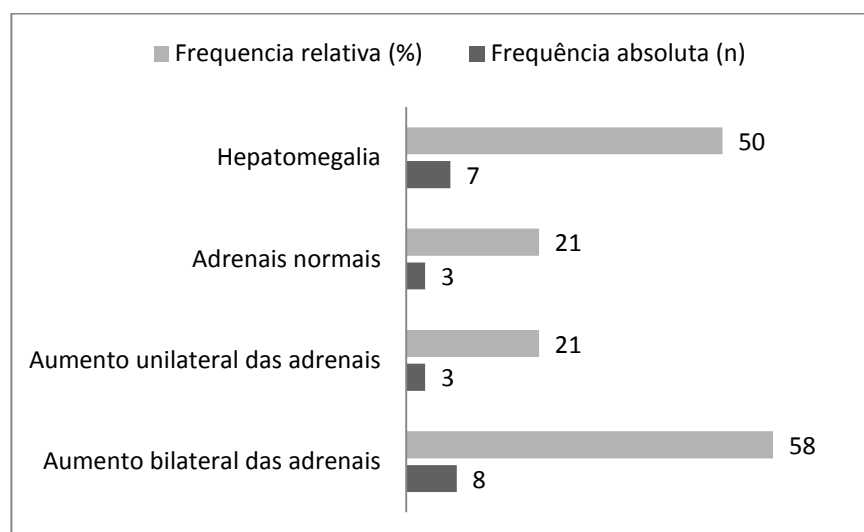


Figura 19. Apresentação ultrassonográfica hepática e adrenal da população em estudo.

3.5. Complicações secundárias

Somente alguns dos cães da população em estudo realizaram exames complementares para melhor avaliação da doença. Desta forma, foi realizada medição de glicemia em 15 cães, medição da pressão arterial em 13 e urianálise em 14 cães.

Através da medição da glicemia constatou-se que 40% (6) dos cães apresentavam valores elevados de glucose, sendo posteriormente considerados casos de DM secundário. Todos os cães avaliados para a pressão arterial apresentaram valores elevados, ou seja, hipertensão arterial. Por último, através da urianálise, que foi realizada a 14 dos animais da

população em estudo, identificaram-se 14% (2) cães com ITUI. Segue-se a sua representação na figura 20.

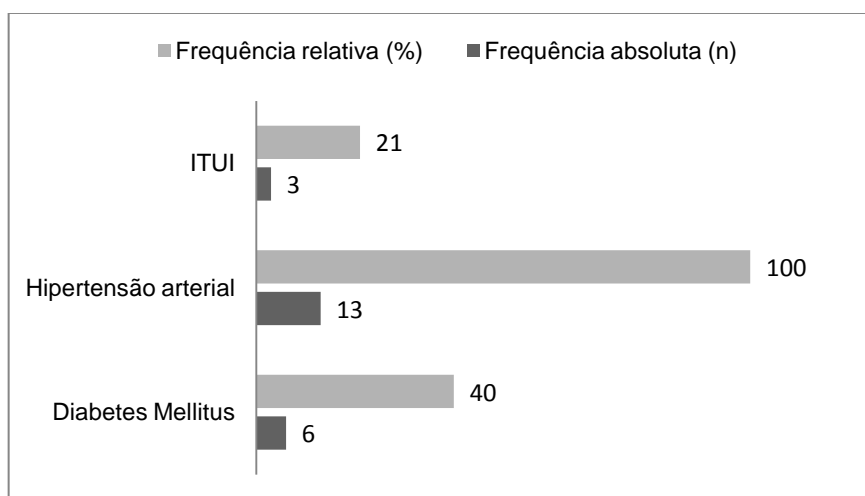


Figura 20. Distribuição da população em relação às complicações secundárias.

4. Discussão

Relativamente aos resultados do estudo em questão, foi possível verificar algumas alterações físicas e bioquímicas comuns nesta doença.

Foi com a intensão de reforçar, destacar e comparar a importância de uma boa exploração clínica com o descrito na literatura bibliográfica que surgiu o tema do presente trabalho: estudo de vinte casos de HAC no cão.

Todos os cães descritos apresentaram idades compreendidas entre os 7 e os 15 com média de 10 anos, o que corrobora com a predisposição geriátrica da doença em causa (Ramsey & Ristic, 2007). Esta doença acomete principalmente raças miniaturas com peso inferior a 20 Kg (Ramsey & Ristic, 2007; Alenza, 2011), o que vai de encontro com os resultados deste estudo, em que a média do peso dos cães foi de 10,3 kg.

O caniche foi a raça que maior predisposição apresentou para a doença sendo representativo de metade de população em estudo. Mais raças, como boxer, Teckel, Yorkshire, descritas como predispostas na literatura (Herrtage, 2011; Romão *et al.*, 2011) foram diagnosticadas com a doença, contudo apresentaram o mesmo grau de incidência que outras raças não descritas. Estes resultados apoiam a afirmação de que qualquer raça pode desenvolver a doença (Alenza, 2011) mas não nos permite confirmar, ao certo, sem ser o Caniche, quais as raças mais predispostas. O facto de não ter sido realizado nenhum estudo relativamente à casuística de raças que deram entrada no hospital no período de realização deste estudo pode limitar e alterar os resultados.

As fêmeas apresentaram-se em maior número que os machos. Embora a maioria dos autores descreva que não existe predisposição sexual (Herrtage, 2011), alguns autores defendem que, devido à interação entre as hormonas sexuais femininas e o eixo hipotâmico-hipofisário, as fêmeas apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de HAC, principalmente HAC-AD (Peterson, 2007; Leal, 2008). Não existiu diferença entre os cães serem ou não esterilizados. Mais uma vez o facto de não ter sido realizado nenhum estudo relativamente à casuística do sexo dos cães que deram entrada no hospital no período de realização deste estudo pode limitar e alterar os resultados.

Quanto aos sinais clínicos, a Pu e Pd foram os sinais clínicos mais comuns, estando presentes em todos os cães do estudo. Os restantes sinais clínicos presentes mostraram frequências semelhantes com as descritas por outros autores, com excepção da polifagia, que apresentou valores um pouco abaixo, podendo este sinal clínico ter sido imperceptível ao dono. Os sinais cutâneos, que também costumam estar presentes na grande maioria dos cães, somente se manifestaram em metade da população, o que vai contra a maioria dos autores que dizem ser um sinal clínico comum e, muitas vezes, o único sinal apresentado (Zur & White, 2011). Estes resultados podem ter ocorrido pelo facto de os

cães não terem sido atendidos sempre pelos mesmos médicos veterinários, o que pode levar à perda ou falha de registo de alguma informação. Outra possibilidade é a doença ter sido diagnosticada precocemente, não dando tempo para o desenvolvimento destes sinais. Ainda, o facto de nenhum teste de função endócrina ser 100% específico ou sensível, nomeadamente o TSDBD que foi o teste realizado neste estudo e através do qual foi formada a nossa amostra populacional, pode ter conduzido a um falso diagnóstico de HAC, sendo provável que alguns destes cães apresentem outras doenças e não HAC.

Uma das limitações e inconvenientes deste estudo em relação aos sinais clínicos foi o facto de terem sido avaliados de forma agrupada como no caso das alterações cutâneas, respiratórias e neurológicas, impedindo-nos desta forma, avaliar quais os sinais clínicos mais comuns dentro de cada grupo.

As análises hematológicas, bioquímicas e a urianálise constituíram os primeiros exames complementares de diagnóstico efectuados nos casos clínicos descritos. Ainda que os resultados obtidos sejam, muitas vezes inespecíficos, foram observadas algumas alterações que reforçam o diagnóstico de HAC.

O hemograma não apresentou alterações muito significativas, os valores do hematócrito, eritrócitos e hemoglobina estavam dentro dos valores normais na grande maioria dos cães. O facto de dois cães terem apresentado valores de eritrócitos e hematócrito ligeiramente diminuídos pode ter sido consequência de factores externos à doença em causa, como alterações durante a colheita, armazenamento e manipulação do sangue ou mesmo outras doenças concomitantes (insuficiência renal crónica, neoplasias).

Apesar de descrito na literatura que os cães com HAC podem apresentar policitemia (Feldman & Nelson, 2004, Alenza, 2011) nenhum dos cães em estudo apresentou. As plaquetas estavam aumentadas em 60% da população em estudo sendo comum nesta doença a existência de trombocitose (Herrtage, 2011).

A presença de “leucograma de stress” é muito comum em pacientes com HAC (Feldman & Ettinger, 2010), contudo neste estudo somente dois o apresentaram. Os restantes cães apresentaram alterações leucocitárias isoladas, sendo que a maioria apresentou linfopenia e eosinopenia e alguns apresentaram neutrofilia e monocitose. Como refere Ramsey & Ristic 2007, as alterações mais comuns nas análises hematológicas são a eosinopenia e linfopenia que são observadas em 80% dos casos.

Nos parâmetros bioquímicos a FAS a 37°C apresentou-se aumentada em 76% dos cães avaliados, o que se aproxima dos valores referidos pela maioria dos autores (Herrtage, 2004; Nelson & Couto, 2009; Alenza, 2011). Segundo Herrtage 2011, o aumento da FAS é a principal alteração bioquímica e a mais consistente no HAC. Este aumento deve-se,

essencialmente, à presença da IFAE induzida pelos glucocorticóides e à vacuolização e sobrecarga de glicogénio a nível hepático (Kooistra & Galac, 2010).

Segundo Nelson & Couto 2009, o doseamento da IFAE pode ser realizado a 65°C para a diferenciar das outras isoenzimas da FAS. No nosso estudo não foi realizado este doseamento, contudo poderia ter sido útil, uma vez que, por vezes, a sua realização permite diferenciar HAC de outras doenças.

A ALT também se apresentou aumentada na maioria dos cães embora com elevações menos acentuadas que a FAS, o que vai de encontro com o descrito por Herrtage 2011, que refere que a ALT normalmente está aumentada nos casos de HAC mas que este aumento geralmente é ligeiro e que se deve essencialmente à necrose hepatocelular e à deposição de glicogénio no hepatócitos.

Mais de metade dos cães que realizaram medição do colesterol e triglicéridos apresentaram valores elevados. Segundo Ramsey e Ristic 2007, a hipercolesterolemia é observada em 90% dos casos com HAC e muitos desses animais também apresentam hipertrigliceridemia.

Os valores da ureia encontraram-se elevados em 32% dos cães e os restantes dentro dos limites de referência enquanto os valores da creatinina encontraram-se todos dentro dos limites de referência. Estes dois parâmetros tendem a apresentar valores séricos normais ou ligeiramente diminuídos como consequência da diurese induzida pelos glucocorticóides (Alenza, 2011; Herrtage, 2011). O facto de a ureia estar aumentada em 32% cães pode ser resultado do aumento do catabolismo proteico induzido pelos glucocorticóides. Temos de ter em consideração que estes parâmetros não são específicos para a doença, a amostragem é pequena e não temos um grupo de controlo.

Na urianálise menos de metade dos cães avaliados para a densidade urinária apresentaram uma densidade diminuída, ou seja, abaixo de 1020. Esta frequência está muito abaixo relativamente ao descrito na bibliografia que segundo Nelson & Couto, 2009 é de 85% e ocorre devido à Pu/Pd. Mais uma vez, o facto de nenhum teste de função endócrina ser 100% específico ou sensível, nomeadamente o TSDBD, pode ter conduzido a um falso diagnóstico de HAC, sendo provável que alguns destes cães apresentem outras doenças e não HAC, daí a diferença dos nossos resultados relativamente aos descritos na literatura.

Alguns cães apresentaram ainda proteinúria, glicosúria e ITUI. A proteinúria pode ser consequência de hipertensão arterial (Feldman & Ettinger, 2010; Alenza, 2011), de facto a proteinúria apresentou-se nos seis cães que apresentaram valores de pressão arterial mais elevados. Contudo este aumento também pode correr quando existem glomerulopatias

ou ITUI, porém não foi possível confirmar ao certo a sua etiologia, pois não foi realizada nenhuma avaliação para tal (Feldman & Ettinger, 2010; Alenza, 2011).

O mesmo aconteceu com a glicosúria que se encontrava presente em todos os cães com DM secundário, ou seja em 6 dos 15 cães que realizaram medição de glicemia. Segundo Herrtage 2011, é comum encontrar glicosúria quando associada à existência concomitante de DM, ou seja em 10% dos casos de HAC.

A ITUI ocorreu numa minoria dos casos, o que contraria o descrito por Herrtage 2011, o qual descreve que cerca de 40 a 50% dos cães com HAC apresentam ITUI. Contudo, segundo Feldman & Ettinger 2010 e Nelson & Couto 2009, esta infecção nem sempre é diagnosticada devido à hipostenúria e aos efeitos anti-inflamatórios dos glucocorticóides que normalmente interferem na identificação das células inflamatórias na urina e mimetizam os sinais de dor.

As complicações secundárias avaliadas neste estudo foram a hipertensão arterial, DM e ITUI. Apesar da ITUI apenas se apresentar em alguns casos, a hipertensão arterial e a DM apresentaram-se com uma frequência semelhante à descrita pela maioria dos autores, 59 a 86% e 10%, respectivamente (Ishino *et al.*, 2010; Reusch *et al.*, 2010; Smets *et al.*, 2010).

O TSDBD é considerado por muitos profissionais como o melhor teste endócrino utilizado para diagnóstico de HAC (Behrend *et al.*, 2002; Herrtage, 2004). É por isso também o mais utilizado no hospital veterinário da UNESP. Através da sua utilização foi possível diagnosticar 20 cães com HAC, os incluídos na amostra em estudo, no período de dois anos. Todos estes cães apresentaram valores de cortisol acima do limite basal ($>1,4 \mu\text{g/dL}$) 8 horas após administração de dexametasona, o que indica que não houve supressão com baixa dose de dexametasona e que temos um diagnóstico de HAC (Feldman, 2009).

Contudo, nenhum teste de função endócrina é 100% específico ou sensível, incluindo o TSDBD, pelo que não podemos confirmar ao certo se todos os cães incluídos na amostra populacional apresentavam mesmo HAC ou se apresentavam outras doenças. Para tal seria necessário a realização e repetição tanto de exames complementares como de testes de função endócrina ou mesmo a associação destes com a imagiologia.

Segundo Nelson & Couto 2009, se a cortisolémia 4 horas após a administração de dexametasona for menor que $1,4 \mu\text{g/dL}$, pode-se orientar o diagnóstico para HAC-HD. Apenas ocorreu em 25% cães da população em estudo, o que contraria a bibliografia que refere que em cerca de 85% dos cães ocorre HAC-HD (Ramsey & Ristic, 2007; Kooistra & Galac, 2010). Contudo quando a cortisolémia se encontra superior a $1,4 \mu\text{g/dL}$ podemos tanto estar perante HAC-HD como perante HAC-AD sendo necessário a realização de exames mais específicos como é o caso dos testes de determinação etiológica de HAC.

Ainda, o facto de este teste não ser o mais específico para um diagnóstico etiológico e a amostra populacional em estudo ser pequena pode explicar estes resultados.

Dos cães que realizaram ecografia 58% apresentaram aumento bilateral das adrenais e 21% apresentaram aumento unilateral das adrenais. Segundo Benchekroun *et al.* 2010, um aumento bilateral das adrenais sugere que estamos perante HAC-HD enquanto um aumento unilateral leva-nos a pensar num HAC-AD. Estes resultados também apresentam alguma discrepância em relação ao descrito por outros autores contudo a ecografia não é um exame muito específico e o seu uso para diagnóstico etiológico de HAC continua a ser alvo de divergências. As adrenais à ecografia podem apresentar vários tamanhos ou adquirir alterações que podem ser encontradas tanto em cães com HAC-HD como em cães com HAC-AD (Benchekroun *et al.*,2010).

Cinco dos cães que apresentaram aumento bilateral das adrenais também apresentaram resultados compatíveis com HAC-HD pelo TSDBD, o que reforçou a suspeita de diagnóstico de HAC-HD. Segundo Herrtage 2011, a associação entre os testes de função endócrina e a imagiologia permite-nos chegar a um diagnóstico mais preciso e fidedigno.

Em relação à avaliação hepática através de ecografia, dos 14 cães que a realizaram 50% apresentaram hepatomegalia, 14% dos quais com hiperecogenicidade difusa, que segundo Ramsey & Ristic 2007, pode ser compatível com esteatose secundária à sobrecarga de glicogénio ou induzida por esteroides.

Mais uma vez, o facto da amostra populacional em estudo ser pequena e não haver um grupo de controlo, pode limitar e falsear grande parte dos resultados obtidos neste trabalho.

5. Conclusão

A realização desta dissertação foi fundamental para aprofundar os conhecimentos acerca de uma das endocrinopatias mais comuns em cães geriátricos, o HAC.

Neste estudo ao analisar e comparar os dados recolhidos com a literatura, verificou-se a presença dos sinais clínicos, laboratoriais e de imagem comuns nesta doença. O conjunto de alterações que ocorreu em cada um dos cães permitiu conduzir ao diagnóstico de HAC, comprovando deste modo a necessidade de uma boa exploração clínica.

Todos os animais apresentaram vários dos sinais clínicos habituais, o que permitiu começar a suspeitar da doença em causa, partindo posteriormente para a realização de exames complementares.

O hemograma, apesar de não ter apresentado um “leucograma de stress” na maioria dos cães, apresentou alterações leucocitárias individuais normalmente observadas em cães com HAC.

A maioria dos parâmetros bioquímicos analisados, como FAS, ALT, colesterol e triglicéridos, corresponderam ao descrito na literatura. Outros parâmetros, como ureia e creatinina, podem apenas ser elucidativos, uma vez que não são específicos e os seus valores podem estar normais. Os parâmetros bioquímicos devem ser avaliados num todo uma vez que ao individualizar não dão informação valiosa que permita chegar ao diagnóstico de HAC.

Outros exames realizados neste estudo e que são recomendados nesta doença foram, a urianálise, a medição da glicemia e a medição da pressão arterial. Estes exames permitiram identificar, na maioria dos cães, três das complicações mais comuns no HAC: hipertensão arterial, ITUI e DM.

A realização da urianálise, apesar de neste estudo não ter sido semelhante aos valores obtidos por outros autores, também permite retirar algumas informações importantes, principalmente em relação à densidade urinária que costuma estar diminuída nos casos de HAC.

A ecografia é fundamental para observação de alterações presentes nas adrenais e muitas vezes, principalmente quando em associação com testes de função endócrina, para diagnóstico etiológico do HAC.

Este estudo contribuiu para aprofundar o conhecimento relativamente às alterações clínicas, laboratoriais e de imagem presentes nos cães com hiperadrenocorticismismo e demonstrou que a informação daí retirada é fundamental para chegar ao seu diagnóstico.

6. Bibliografia

- Alenza, D. P. (2011). *Hiperadrenocorticismo: Are we over-diagnosing it ?*. Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA – Barcelona, Spain.
- Auriemma, E., Barthez, P. Y., Van der Vlugt-Meijer, R. H., Voorhout, G., Meij, B. P. (2009). *Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003)*. J Am Vet Med Assoc, 235:409-414.
- Behrend, E. N. & Kennis, R. (2010). *Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against*. Vet Clin North Am Small Anim Pract 40(2): 285-296.
- Benckekround, G., De Fornel-Thibaud, P., Rodriguez Pineiro, M. I., Rault, D., Besso, J., Cohen, A., et al. (2010). *Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry*. J Vet Intern Med, 24(5): 1077-1085.
- Blatter, M. F., Del Prado, A., Gallelli, M. F., D'Anna, E., Ivanic, J., Esarte, M., et al. (2011). *Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow*. Res Vet Sci.
- Blois, S. L., Caron, I., Mitchell, C. (2009). *Diagnosis and outcome of a dog with iatrogenic hyperadrenocorticism and secondary pulmonary mineralization*. Can Vet J, 50:397-400.
- Bromel, C., Feldman, E. C., Davidson, A. P., Nelson, R. W., Kass, P. H., Vico, A. E., et al. (2010). *Serum 17 α -hydroxyprogesterone concentrations during the reproductive cycle in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism*. JAVMA, 236: 1208-1214.
- Choi, J., Kim, H., Yoon, J. (2011). *Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism*. J. Vet. Med. Sci, 73 (8): 985-989.
- Cunningham, J. G. (2004). *Textbook of Veterinary Physiology* (3^a ed., pp. 333-348, 357-368). Philadelphia: W.B.Saunders.

Cook, A. K. (2008). *Trilostano: uma opção terapêutica a considerar para o tratamento do hiperadrenocorticismo canino*. *Veterinary Medicine*, 57(10):65-74

Cook, A. K.; Bond, K. G. (2010). *Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism*. *J Am Vet Med Assoc*, 237:801-805.

Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Canine Hyperadrenocorticism. In E. Feldman, & R. Nelson, *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3ª ed., pp. 252-357). Philadelphia: W.B. Saunders.

Feldman, E. C.; Ettinger, S. J. (2010). Hyperadrenocorticism. *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7ª ed., pp. 1460-87). Philadelphia: W.B. Saunders.

Feldman, E. C. (2009). *Diagnosis of hyperadrenocorticism (cushing's syndrome) in dogs...which tests are best?* Proceedings of the International SCIVAC Congress.

Feldman, E. C. (2011). *Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism*. *J Am Vet Med Assoc*, 238:1441-1451.

Forrester, S. D., Martinez, N. I., Panciera, D. L., Moon, M. L., Pickett, C. R., Ward, D. L. (2003). *Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism*. *Res Vet Sci* 74(2): 179-182.

Frank, L. A. (2006). *Comparative dermatology-canine endocrine dermatoses*. *Clinics in Dermatology*, 24(4): 317-325.

Gaschen, L. (2007). *Imaging of endocrine disorders*. Proceedings of the NAVC Congress, Orlando Florida.

Getty, R. G. (2000). *Sisson & Grossman Anatomia dos Animais Domésticos* (5ª ed., Vol. 2). W.B. Saunders Rio de Janeiro: Guarana Koogan S.A.

- Gilor, C.; Graves, T. K. (2011). *Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome*. Top Companion Anim Med 26(2): 98-108.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2011). *Tratado de fisiologia médica*. (12ª ed). Interamericana, Rio de Janeiro.
- Herrtage, M. E. (2004). Canine Hyperadrenocorticism. In : C.T Mooney, & M.E Peterson, *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (3ª ed., pp150-171).BSAVA
- Herrtage, M. E. (2011). *Diagnosing canine hyperadrenocorticism*. Proceedings of the 36th world small animal veterinary congress. WSAVA – Jeju, Korea.
- Ishino, H., Hara, Y., Teshima, T., Tanaka, S., Takekoshi, S., Nezu, Y. (2010). *Hypophysectomy for dog with coexisting cushing's disease and diabetes mellitus*. J. Vet. Med. Sci. 72(3): 343-348.
- Jericó, M., Chiquito, F., Kajihara, K., Moreira, M., Gonzales, R., Machado, F., *et al.* (2009). *Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism*. J Vet Diagn Invest, 21:203-207.
- Kooistra, H. S., Galac, S. (2010). *Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 40(2): 259-267.
- Leal, R. O. (2008). *Abordagem ao Diagnóstico do Hiperadrenocorticismo Canino: Importância dos Testes Funcionais*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária.
- Lien, Y., Hsiang, T., Huang, H. (2010). *Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal- dependent hyperadrenocorticism*. Acta veterinaria scandinavica, 52:61
- Martinez, N. I., Panciera, D. L., Abbott, J. A., Ward, D. L. (2005). *"Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism. Pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism."* Res Vet Sci 78(1): 25-31.
- McDonald's (2003). *Veterinary endocrinology and Reproduction* (5ª ed). Blackwell. USA.

- McGraw, A. L., Whitley, E. M., Lee, H. P., Boothe, D. M., Behrend, E. N. (2011). *Determination of the concentration of trilostane and ketotrilostane that inhibit ex vivo canine adrenal gland synthesis of cortisol, corticosterone, and aldosterone*. Am J Vet Res, 72:661-665.
- Melián, C. (2012). *Tratamiento del Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing)*. Comunicação apresentada na Pós-Graduação de Medicina de Animais de Companhia (6ª edição), Lisboa, Portugal.
- Miceli, D. D., Gallelli, M.F., Blatter, M.F., Martiarena, B., Brañas, M. M., Ortemberg, L. R., et al. (2012). *Low dose of insulin detemir controls glycaemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism*. Res Vet Sci 93(1): 114-120.
- Mitchell, C.W. (2009). *The imaging diagnosis of pulmonary thromboembolism*. Can Vet J, 50(2): 199-202.
- Nelson, R. & Couto, C. (2009). *Small Animal Internal Medicine* (4ªEd., pp. 778-798). St. Louis: Mosby.
- Mooney, C. (2008). *How to interpret tests for canine hyperadrenocorticism*. IVIS. In: Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress 2008 - Dublin, Ireland.
- Paciera, D.L., & Carr A. P. (2007). *Endocrinologia para o clínico de pequenos animais*. (1ª ed.). São Paulo: Editora Roca.
- Peterson, M. E. (2007). *"Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs."* Clin Tech Small Anim Pract 22(1): 2-11.
- Plummer, C. E., Specht, A., Gelatt K. N. (2007). *"Ocular manifestations of endocrine disease."* Compend Contin Educ Vet 29(12): 733-743.
- Ramsey, I., Ristic, J. (2007). *Diagnosis of canine hyperadrenocorticism*. Companion Animal Practice, 29: 446-454.

- Ramsey, I., Neiger, R. (2007). *Treatment of canine hyperadrenocorticism*. Companion animal practice, 29:512-519
- Reusch, C. E., Schellenberg, S., Wenger, M. (2010). *Endocrine hypertension in small animals*. Vet Clin Small Anim, 40:335-352.
- Reto, N. (2005). *Diagnosis and therapy of hyperadrenocorticism in the dog*. IVIS. In: 50º Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, 2005 – Rimini, Italia.
- Romão, F., Leitão, L., Machado, L., Lourenço, M., Mamprim, M., Cristina M., et al. *Hiperadrenocorticismo em cães – revisão*. Clínica Veterinária. Editora Roca. Ano:XVI. Nº 91, Março/Abril, 2011:86-92
- Scott, D.W., Miller, W.H., Griffin, C. E.(2001). Endocrine and metabolic diseases. *Muller and Kirk's small animal dermatology* (6ª ed., pp. 780-885). USA: WB Saunders.
- Smets, P., Meyer, E., Maddens, B., Daminet, S. (2010). *Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney*. General and comparative endocrinology, 169:1-10.
- Taoda, T., Hara, Y., Masuda, H., Teshima, T., Nezu, Y., Tramoto, A., et al. (2011). *Magnetic resonance imaging assessment of pituitary posterior lobe displacement in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism*. J. Vet. Med. Sci., 73(6):725-731.
- Teshima, T., Hara, Y., Taoda, T., Koyama, H., Takahasshi, K., Nezu, Y., et al. (2008). *Cushing's disease complicated with thrombosis in a dog*. J. Vet. Med. Sci, 70(5): 487-491.
- Van der Vlugt-Meijer, R. H., Voorhout, G., Meij, B. P. (2002). *Imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism*. Molecular and cellular endocrinology, 197:81-87.
- Zur, G., White, S. D. (2011). *Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs*. J Am Anim Hosp Assoc, 47(6): 419-427.